

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Jean MATTI

1^{re} THÈSE. — CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE. ACTION COMPARÉE DES
DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE ET DU SÉLÉNIUM.

2^e THÈSE. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES BARBITURIQUES.

Soutenues le **Novembre 1943** devant la Commission d'Examen.

M^{me} RAMART-LUCAS. *Président.*

MM. AUBEL } *Examineurs.*
MONNIER }

PARIS

ANC^{re} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1943

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Jean MATTI

1^{re} THÈSE. — CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE. ACTION COMPARÉE DES
DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE ET DU SÉLÉNIUM.

2^e THÈSE. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES BARBITURIQUES.

Soutenues le **Novembre 1943** **devant la Commission d'Examen.**

M^{me} RAMART-LUCAS. *Président.*
MM. AUBEL } *Examineurs.*
MONNIER }

PARIS

ANC^{NE} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1943

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires . . . } M. MOLLIARD.
CH. MAURAIN.

Doyen Paul MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

<i>Professeurs honoraires.</i>	LÉON BRILLOUIN.	LAPICQUE.	DUBOSQ.	É. BOREL.
	AUGER.	G. BERTRAND.	BOHN.	A. COTTON.
	DANGEARD.	Ch. FABRY.	RABAUD.	J. DRACH.
	LESPIEAU.	LÉON BERTRAND.	M. CAULLERY.	M. GUICHARD.
	VESSIOT.	WINTREBERT.	E. CARTAN.	LABROUSTE.
	PORTIER.			

PROFESSEURS

Charles PÉREZ.	T	Zoologie.	GAULT.	T	Chimie (P. C. B.).
L. BLARINGHEM	T	Botanique.	CROZE.	T	Physique théorique et
G. JULIA.	T	Analyse supérieure et			Physique céleste.
		Algèbre supérieure.	DUPONT	T	Théories chimiques.
C. MAUGUIN	T	Minéralogie.	VALIRON.	T	Calcul différentiel et
A. DENJOY.	T	Géométrie supérieure.			Calcul intégral.
L. LUTAUD.	T	Géographie physique	BARRABÉ.		Géologie structurale et
		et géologie dynami-			géologie appliquée.
		que.	F. PERRIN		Théories physiques.
G. BRUHAT.	T	Physique.	VAVON.	T	Analyse et mesures
E. DARMOIS	T	Enseignement de phy-			chimiques.
		sique.	G. DARMOIS	T	Mathématiques géné-
A. DEBIERNE	T	Electronique et Radio-			rales.
		activité.	CHATTON.	T	Biologie maritime.
L. DUNOYER	T	Chimie physique.	AUBEL.		Chimie biologique.
M. JAVILLIER	T	Chimie biologique.	Jacques BOURCART.		Géographie physique
Henri VILLAT	T	Mécanique des fluides			et Géologie dynami-
		et applications.			que.
Ch. JACOB.	T	Géologie.	M ^{me} JOLIOT-CURIE. .		Physique générale et
P. PASCAL.	T	Chimie générale.			Radioactivité.
M. FRÉCHET	T	Calcul des Probabilités	PLANTEFOL	T	Botanique.
		et Physique mathé-	CABANNES	T	Recherches physiques.
		matique.	GRASSÉ	T	Zoologie (Évolution des
E. ESCLANGON	T	Astronomie.			êtres organisés).
H. BÉGHIN.	T	Mécanique physique et	PRÉVOST.		Chimie organique.
		expérimentale.	BOULIGAND		Mathématiques.
FOCH	T	Mécanique expérimen-	CHAUDRON		Chimie
		tales des fluides.	WYART		Minéralogie.
PAUTHENIER	T	Electronique générale.	TEISSIER.		Zoologie.
De BROGLIE	T	Théories physiques.	MANGENOT		Biologie végétale (P. C. B.).
CHRÉTIEN		Optique appliquée.	P. AUGER		Physique.
PRENANT.	T	Anatomie et histologie	MONNIER.		Physiologie générale.
		comparées.	PIVETEAU		Géologie.
COMBES	T	Physiologie végétale.	ROCARD		Physique.
GARNIER.	T	Application de l'ana-	H. CARTAN.		Calcul différentiel.
		lyse à la Géométrie.	SCHAEFFER.	T	Physiologie générale.
PÈRES.	T	Mécanique rationnelle	LAFFITTE.		Chimie (P. C. B.).
HACKSPILL	T	Chimie minérale.	LERAY.		Mécanique théorique
TOUSSAINT.		Technique Aéronau-			des fluides.
		tique.	FAVART		Calcul des probabilités
M. CURIE		Physique (P. C. B.).			et Physiques Mathé-
G. RIBAUD.	T	Hautes températures.			matiques.
CHAZY.	T	Mécanique analytique.			

Secrétaire CH. MONIER.

Secrétaires honoraires D. TOMBECK.

A. PACAUD.



TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	1

PREMIÈRE PARTIE

SULFONES

Historique et Généralités	9
I. — Sulfones mixtes aromatiques-pyridiniques.	13
II. — Sulfones mixtes aromatiques-pyridiniques.	16
III. — Sulfones mixtes aromatiques-pyridiniques.	21
IV. — Sulfones di-aromatiques non symétriques.	30
V. — Aryl-aralcoyl Sulfones	33

DEUXIÈME PARTIE

DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SÉLÉNIUM

Généralités	35
CHAPITRE I. — Sélénieurs aromatiques symétriques	37
Généralités	37
Partie expérimentale	38
CHAPITRE II. — Dérivés halogénés aromatiques du Sélénium	45
Généralités	45
Partie expérimentale	48
CHAPITRE III. — Sélénioxydes aromatiques	52
Généralités	52
Partie expérimentale	57
CHAPITRE IV. — Di-sélénieurs aromatiques symétriques	67
Généralités	67
Partie expérimentale	70

	Pages.
CHAPITRE V. — Acides aryl-séléniniques	79
Généralités	79
Partie expérimentale	82
CHAPITRE VI. — Sélénones	84
Généralités	84
Partie expérimentale	89
CHAPITRE VII. — Mesures d'Absorption	93

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE ET PARASITAIRE

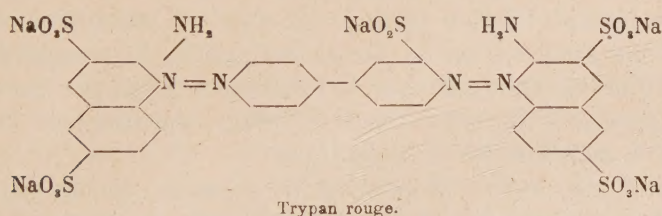
I. — Activité antistreptococcique et antipneumococcique.	
Action bactériostatique	98
A. — Étude des Sulfones	99
B. — Étude des dérivés du Sélénium	107
II. — Expérimentation des dérivés organiques du Sélé-	
nium dans le traitement de la lèpre	107
III. — Propriétés antiparasitaires	107
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	108
BIBLIOGRAPHIE	114

CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE

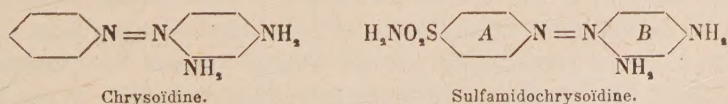
ACTION COMPARÉE DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE ET DU SÉLÉNIUM

INTRODUCTION

La Chimiothérapie, qui prit son essor dans la lutte contre les parasites à la suite de la découverte de l'action trypanocide d'une matière colorante azoïque, le Trypan Rouge :



remporta un nouveau succès dans la lutte contre les bactéries grâce à un autre dérivé azoïque : la sulfamido-chrysoïdine :



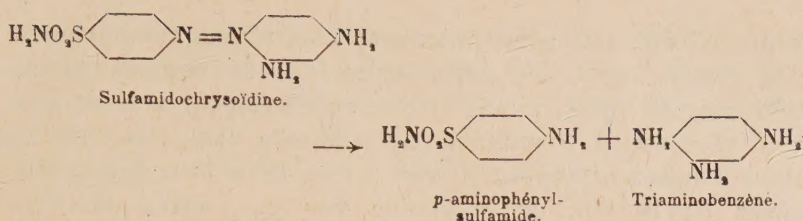
Ehrlich, fondateur de la Chimiothérapie moderne, avait trouvé que la Chrysoïdine possédait de légères propriétés

trypanosides et, dans un mémoire, Fairbrother et Renschaw parlèrent de la faible activité de ce même corps sur les bactéries à Gram-négatif. Mais ce n'est qu'en 1933 que Domagk, en Allemagne, en expérimentant systématiquement sur toute une série de colorants azoïques du type de la chrysoïdine, synthétisés par Mietzsch et Klarer, montra que la sulfamido-chrysoïdine était douée de propriétés antistreptococciques [1]. Ce corps, administré à la souris blanche infectée dans le même temps par du streptocoque hémolytique, la protégeait d'une façon constante, tandis que les animaux témoins succombaient de septicémie.

La sulfamido-chrysoïdine limitait son activité au streptocoque hémolytique ; elle était inactive *in vitro* sur les germes microbiens.

La même année, à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de M. Fourneau : Tréfouël, Nitti et Bovet [2] modifièrent la structure chimique de la sulfamido-chrysoïdine dans l'espoir de découvrir des dérivés plus actifs et polyvalents. Ils observèrent que toutes les modifications portant sur le noyau *B* de l'azoïque n'avaient qu'une faible influence sur l'activité antimicrobienne. Par contre, toute modification sur le noyau *A* portant la fonction sulfamide, faisait disparaître ou modifiait profondément l'action antimicrobienne : l'adjonction d'une troisième fonction sur le noyau sulfamidé, le remplacement de la fonction sulfamide par la fonction $\text{—SO}_3\text{H}$ par exemple, la suppression de cette fonction, etc..., entraînaient la disparition de l'activité thérapeutique.

Ces savants furent alors conduits à penser que le noyau *B* ne jouait, dans l'activité thérapeutique, qu'un rôle secondaire, le noyau *A* représentant au contraire la partie réellement active de la molécule des diverses sulfamido-chrysoïdines étudiées. Les résultats précédents ne s'expliquaient alors que si la sulfamido-chrysoïdine subissait dans l'organisme, par réduction, une rupture du groupe azoïque —N=N— , mettant ainsi en liberté du *p*-aminophénylesulfamide, actif, et du triaminobenzène, inactif :



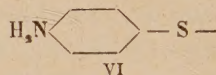
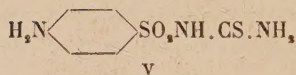
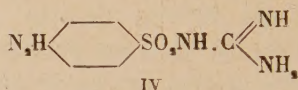
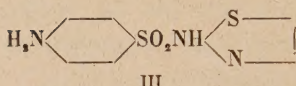
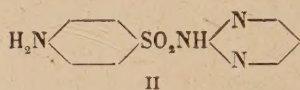
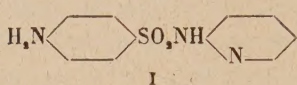
Ils soumirent cette hypothèse au contrôle expérimental et étudièrent le pouvoir protecteur de chacun de ces produits de coupure : le triaminobenzène ne fit preuve d'aucune action antibactérienne alors que le *p*-aminophénylsulfamide permettait la guérison des streptococcies de la souris, dans les mêmes conditions que la sulfamido-chrysoïdine elle-même. Une preuve complémentaire de l'exactitude de cette hypothèse fut bientôt donnée : il était possible de mettre en évidence le *p*-aminophénylsulfamide dans l'organisme des malades traités par la sulfamido-chrysoïdine.

L'étude systématique du *p*-aminophénylsulfamide fut alors entreprise. Tréfouël, Nitti et Bovet montrèrent que ce corps était doué de propriétés antibactériennes intenses. A l'encontre de la sulfamido-chrysoïdine il est polyvalent : le streptocoque hémolytique, le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque, le bacille de Flexner, le bacille du côlon, les microbes de la gangrène gazeuse, certains virus filtrants, des spirilles, etc..., sont très sensibles à son action. De plus, les mêmes auteurs mirent en lumière l'activité *in vitro* du *p*-aminophénylsulfamide sur les germes microbiens, activité proportionnelle aux concentrations. Cette démonstration vint confirmer l'hypothèse que seule, dans la sulfamido-chrysoïdine, la molécule du *p*-aminophénylsulfamide est active, et elle permit d'éclaircir également le mode d'action de la sulfamidothérapie.

La découverte du pouvoir antimicrobien du *p*-aminophénylsulfamide ouvrit la voie à un très grand nombre de recherches chimiques et biologiques. Les investigations chimiques se poursuivirent dans deux directions principales.

Dans la première voie, les chercheurs conservèrent la molécule du *p*-aminophénylsulfamide et se contentèrent d'en modifier légèrement la structure. Les essais au début consistèrent surtout à introduire sur la fonction aminée des restes acylés,

benzylés, etc. Ces substitutions se montrèrent généralement peu intéressantes, les corps obtenus sont souvent moins toxiques mais aussi moins actifs ; en effet, pour agir ils doivent régénérer le *p*-aminophénylsulfamide dans l'organisme. Dans d'autres essais on chercha à remplacer l'un des hydrogènes de la fonction sulfamide par des restes alcoylés, hydroxyalcoylés, aromatiques et aussi hétérocycliques. Des dérivés très intéressants furent ainsi découverts et notamment la sulfamidopyridine (I), la sulfamidodiazine (II), le sulfamidothiazol (III), la sulfamidoguanidine (IV) et la sulfamidothiourée (V) :

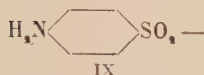
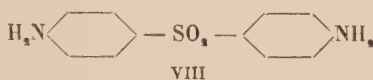
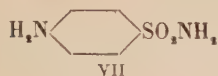


Dans la seconde voie, les chercheurs firent subir des transformations profondes à la molécule du *p*-aminophénylsulfamide dont ils ne gardèrent plus de son squelette que la partie à laquelle semblait déjà être liée l'activité antimicrobienne (VI).

L'étude de tous les dérivés organiques renfermant ce groupement fut entreprise. A la suite de ces travaux, de très nombreux dérivés thio-organiques se révélèrent comme ayant une certaine activité antimicrobienne ; citons les : bis(*p*-aminophényl) disulfure, bis(*p*-aminophényl) sulfure, bis(*p*-aminophényl) sulfoxyde ; mais cette activité fut largement dépassée par celle de la bis(*p*-aminophényl) sulfone [3, 4].

Toutes ces recherches étant faites, il ressortait en définitive en 1938, au moment où j'ai entrepris mon travail, que deux corps types semblaient posséder au maximum la propriété antibactérienne : le *p*-aminophénylsulfamide (VII) et la bis(*p*-aminophényl) sulfone (VIII). Or, en examinant ces formules en apparence assez différentes, on constate qu'une partie leur est commune : le radical *p*-aminophénylsulfo-

nyle (IX), et que les deux corps peuvent être représentés par la formule générale (X), R étant NH_2 dans le *p*-aminophénylsulfamide, et $-\text{C}_6\text{H}_4.\text{NH}_2$ dans la bis(*p*-aminophényl) sulfone :



Il semblait dès lors important de développer l'étude des sulfones et de connaître comment varieraient leurs propriétés thérapeutiques suivant que R représenterait un radical aliphatique, aromatique ou hétérocyclique et suivant aussi le nombre, la nature et la position des fonctions présentes sur ce radical.

Fourneau, Tréfouël, Nitti et Bovet venaient de publier leurs recherches [5] sur les sulfones mixtes aromatiques-aliphatiques. De mon côté j'entrepris, dès 1938, l'étude de certaines aminosulfones aromatiques et mixtes ainsi que celle de leurs dérivés nitrés et acétylaminés.

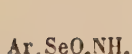
Ces recherches ont porté plus particulièrement sur les combinaisons dans lesquelles R est, soit un noyau pyridinique, soit un groupe phényle, soit encore un radical benzyle, les noyaux étant diversement substitués. Aucune de ces substances n'avait encore été étudiée.

La synthèse et la description de ces sulfones constituent la première partie de ma thèse.

*
* *

Enfin, étant donné, d'une part, les rapports étroits qui existent au point de vue chimique entre le soufre et le sélénium, et, d'autre part, les propriétés bactéricides et germicides de ce dernier, il m'a semblé intéressant de comparer les propriétés antibactériennes de certains dérivés de ces deux métalloïdes renfermant les mêmes radicaux organiques.

A cette fin il fallait réaliser la synthèse d'un certain nombre de dérivés du sélénium : aryl-séléninamides (XI), bis(aryl)-séléniures (XII), -diséléniures (XIII), -sélénoxydes (XIV) et -sélénonones (XV, XVI).



XI



XII



XIII



XIV



XV

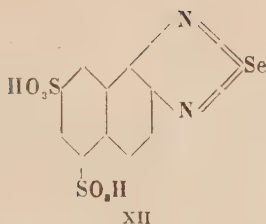
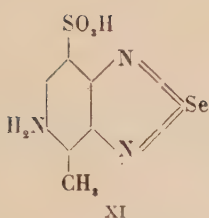


XVI

Je commençai cette étude parallèlement à celle de la synthèse des sulfones et je choisis tout d'abord parmi ces substances les combinaisons dans lesquelles Ar représente les restes *p*-nitro, *p*-amino et *p*-acétylaminophényle et R le noyau pyridinique diversement substitué avec lequel je voulais préparer des sulfones. Par la suite, je dus étendre mes recherches à d'autres composés afin de permettre à MM. Berny et Chabaud, du Laboratoire du Professeur Marchoux de l'Institut Pasteur, d'entreprendre l'étude des propriétés thérapeutiques des dérivés organiques du sélénium dans la lèpre. J'ai alors préparé à leur intention des corps dans lesquels Ar représente notamment l'un des radicaux : phényle, *o*- et *m*-aminophényle, *p*-oxy- et *p*-méthoxy-phényle, *p*-oxy *m*-carboxy-phényle.

Les études faites sur les propriétés physiologiques, bactéricides, germicides, fongicides du sélénium élémentaire et de ses dérivés inorganiques sont assez nombreuses [6] ; ces propriétés se sont révélées quelquefois remarquables (activité sur de nombreuses bactéries, des champignons, des moisissures, sur les bacilles typhique, diphtérique, sur les trypanosomes *in vitro*. Abaissement de l'anémie cholestérique dans la malaria, la tuberculose, la syphilis. Action vis-à-vis du cancer, etc...). Les investigations faites en vue d'étudier les mêmes propriétés thérapeutiques des composés organiques du sélénium sont, par contre, jusqu'ici assez rares. A. et E. Wassermann, en 1911, semblent être les premiers à avoir observé qu'un produit qu'ils avaient préparé par action du sélénocyanate de potassium sur l'éosine [7] exerçait une action chez les animaux, sur les cellules du cancer (*). Fischer et Heine- mann, avec le concours de la firme Fr. Bayer et C^{ie}, à Elberfeld [9], prennent en 1912 des brevets dans le monde entier pour garantir des piasélénols renfermant des fonctions solubilisantes (tels que les corps XI et XII) et susceptibles par ce

(*) D'après Cœnen et Schulemann [8] cette action serait indirecte et due à l'effet nécrosant du sélénocyanate de potassium sur les vaisseaux des tumeurs.



fait d'être éventuellement utilisables en injections intraveineuses ou sous-cutanées.

Battegay et Véhot [10] n'obtiennent pas de résultats satisfaisants au point de vue thérapeutique avec les sels de piasélnazonium dont ils recherchaient les propriétés tinctoriales. La Société Schering-Kahlbaum dépose en 1923 un brevet pour protéger des combinaisons sélénio-métalliques aromatiques solubles possédant, paraît-il, une grande activité thérapeutique [11]. Kharasch étudie l'action stérilisante des dérivés éthyl-mercuriels des acides sélénosalicilyque et sélénoglycolique [12]. Kondo trouve que l'action bactéricide du bis(*p*-oxyphényl) séléniure envers le *Paramœcum caudatum* est, suivant la concentration, cent cinquante fois plus forte que celle du diséléniure correspondant, et cent à mille fois plus élevée que celle du phénol [13]. Enfin Moxon et ses collaborateurs [14], et Kondo [15], portant leurs investigations sur quelques composés du sélénium, concluent en disant que certains dérivés organiques de ce métalloïde sont moins toxiques que les sélénites et ne provoquent pas d'empoisonnement chronique ; que les dérivés substitués en position para sont moins toxiques que les autres isomères.

Les recherches sur les dérivés organiques du Sélénium constituent la seconde partie de ma thèse ; le dernier chapitre est consacré à l'étude comparative des spectres d'absorption, dans l'ultra-violet, d'un certain nombre de ces substances à des degrés d'oxydation différents, et des spectres des dérivés correspondants du soufre.

L'ensemble de ce travail était déjà très avancé lorsque j'appris avec retard, du fait de la guerre, que des auteurs américains [16] avaient décrit, en juillet 1940, trois des phénylsélinamides incluses dans mon travail. Je ne dirai donc rien ici des phénylsélinamides et je ne ferai état que des corps appartenant à d'autres séries.

*
* *

L'étude de l'action antibactérienne expérimentale *in vitro* et *in vivo* des produits que j'ai préparés constitue la troisième partie de ma thèse.

Un certain nombre de sulfones mixtes se sont montrées extrêmement intéressantes surtout par leur activité anti-pneumococcique et antistreptococcique. L'activité antibactérienne des dérivés du sélénium a été également étudiée. Ces corps ne sont pas actifs sur les microbes pyogènes ; ils ont par contre une légère action sur les bacilles de la lèpre du rat. Les acides *p*-nitro et *p*-acétylaminophényl séléniniques sont inactifs vis-à-vis du *Trypanosomæ Brucei* (nagana).

J'ai adopté pour mon travail le plan suivant :

INTRODUCTION.

PREMIÈRE PARTIE

Synthèse et Description des Sulfones.

- I. Sulfones mixtes aromatiques-pyridiniques.
- II. Sulfones mixtes aromatiques-pyridiniques.
- III. Sulfones mixtes aromatiques-pyridiniques.
- IV. Sulfones di-aromatiques non symétriques.
- V. Aryl-aralcoyl Sulfones.

DEUXIÈME PARTIE

Synthèse et Description des dérivés organiques du Sélénium.

- I. Séléniures aromatiques symétriques.
- II. Dérivés halogénés aromatiques du Sélénium.
- III. Sélénoxydes aromatiques.
- IV. Diséléniures aromatiques symétriques.
- V. Acides aryles séléniniques.
- VI. Sélénonés.
- VII. Mesures d'absorption.

TROISIÈME PARTIE

Etude Bactériologique.

CONCLUSIONS.

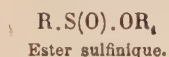
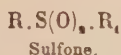
BIBLIOGRAPHIE.

PREMIERE PARTIE

SULFONES

Historique.

Les Sulfones peuvent être considérées comme les produits d'oxydation au maximum des sulfures. Elles sont isomères des esters sulfiniques et la distinction entre ces deux familles



de corps fut reconnue en 1893, après les travaux d'Otto et de ses élèves.

Jusqu'alors, en effet, certains auteurs attribuaient la même structure à ces deux séries de composés en s'appuyant sur les considérations suivantes :

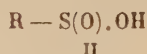
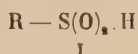
1° On obtient des produits identiques, soit en oxydant les sulfures, ce qui devrait normalement conduire à la formation des sulfones selon (A), soit en estérifiant les acides sulfiniques (en traitant par exemple leur sel de sodium par un halogénure), ce qui devrait fournir les esters sulfiniques suivant la réaction (B) :



2° La propriété possédée par certains corps devant être classés, d'après leur synthèse, dans la catégorie des sulfones (ils sont obtenus par oxydation des sulfures), de se laisser saponifier presque aussi facilement que ceux qui sont préparés en estérifiant les acides sulfiniques par un alcool en présence d'acide chlorhydrique.

Cependant après qu'Otto eut préparé le *b*-naphtylsulfinate de méthyle, la *b*-naphtyl-méthyl-sulfone, et qu'il eut oxydé des esters sulfiniques en esters sulfoniques, on dut admettre l'existence des deux corps isomères et reconnaître leurs propriétés ainsi que leurs méthodes de synthèse.

Depuis, les exemples de cette isomérisie ont été multipliés et il semble que la suggestion faite par Otto, pour expliquer la formation des sulfones à partir des sulfinates de sodium et des dérivés halogénés, ait été universellement adoptée. D'après cet auteur, suivant les réactifs auxquels sont soumis les acides sulfiniques, ceux-ci se comportent, soit comme un hydrure du radical monovalent $R-SO_2-$ dans lequel le soufre est hexavalent (formule I), soit comme un hydroxyde du radical monovalent $R-SO-$ dans lequel le soufre est tétravalent (formule II) [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].



Substances étudiées.

Les sulfones que j'ai étudiées répondent à la formule générale :

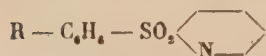


dans laquelle R est un des groupes :

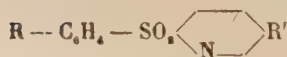


Elles peuvent être divisées en trois séries suivant la nature de R_1 :

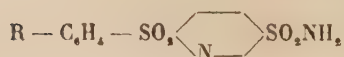
Dans la première R_1 représente un noyau pyridinique ou l'un de ses dérivés (sulfones-mixtes aromatiques pyridiniques) :



R représente : $-NH_2$, $-NH \cdot CO \cdot CH_3$,

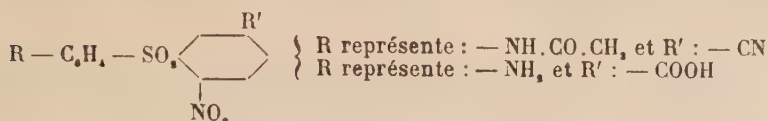


{ R représente : $-NH \cdot CO \cdot CH_3$,
et R' : $-NO_2$,
R et R' représentent : NH_2 ,
R et R' représentent : $-NH \cdot CO \cdot CH_3$,

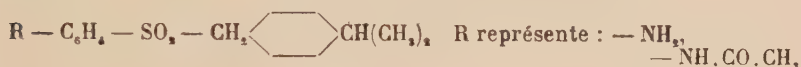


R représente : $-NO_2$, $-NH_2$,
 $-NH \cdot CO \cdot CH_3$,

Dans la seconde R_1 est un radical benzénique diversement substitué (sulfones di-aromatiques non symétriques) :



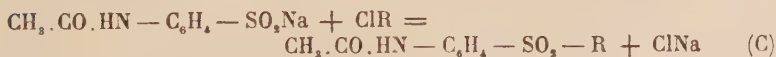
Enfin dans la troisième série R_1 est constitué par le radical *p*-isopropyl-benzyle ((aryl) (aralcoyl) sulfones) :



Généralités sur les préparations.

On peut obtenir les sulfones en oxydant les sulfures ; en faisant réagir les acides sulfiniques ou leurs sels sur des dérivés halogénés ; en condensant les carbures benzéniques, soit avec l'anhydride sulfurique, soit avec les chlorures d'acides sulfoniques en présence de poudre de zinc ou de chlorure d'aluminium, soit encore avec les acides benzène-sulfoniques en présence d'anhydride phosphorique. Elles se forment également quand on distille les acides sulfoniques.

J'ai choisi comme procédé général de préparation celui qui consiste à faire réagir le sel de sodium des acides sulfiniques sur les dérivés halogénés, prenant comme matière première commune à toutes les sulfones : l'acide *p*-acétylaminophényl sulfinique :



J'ai tout d'abord vérifié que la condensation du sel de sodium de l'acide *p*-acétylaminophénylsulfinique avec les dérivés halogénés de la pyridine conduisait bien à des sulfones, comme cela se passe lorsqu'on emploie des halogénures d'alcoyles, d'aryles ou d'aralcoyles. A cette fin j'ai préparé la (*p*-acétylaminophényl) (sulfamido-3 pyridyl-2) sulfone non seulement par la méthode dont je voulais généraliser l'emploi,

mais aussi par oxydation du (*p*-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure. L'identité des corps obtenus par ces deux procédés ne fait aucun doute.

Parmi les sulfones ainsi préparées certaines se saponifient très facilement lorsqu'on les chauffe avec des acides ; c'est notamment le cas de la (*p*-acétylaminophényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone et de la (*p*-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone qui s'hydrolysent lorsqu'on les chauffe avec de l'acide chlorhydrique même dilué à 10 p. 100. Il se forme respectivement de l'oxy-2 nitro-5 pyridine et le l'oxy-2 sulfamido-5 pyridine. Toutes les autres sulfones sont stables et la (*p*-aminophényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone, par exemple, peut être chauffée pendant plusieurs heures à ébullition avec de l'acide chlorhydrique à 20 p. 100 sans être altérée.

On peut donc rapprocher les (*p*-acétylaminophényl) (nitro-5 ou sulfamido-5 pyridyl-2) sulfones de certaines autres sulfones, aliphatiques en particulier, dont le comportement analogue avait empêché Bauman et ses élèves d'adhérer immédiatement à la théorie d'Otto [17 à 24].

La préparation de la (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone, par désacétylation de la (*p*-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone, a été, par suite, une opération très délicate et j'ai dû faire de nombreux essais pour mettre la méthode au point. Parallèlement j'ai préparé également cette même sulfone par condensation du *p*-nitrophénylsulfinate de sodium avec la chloro-2 sulfamido-5 pyridine puis réduction catalytique du groupe nitré.

A part les (*p*-amino et *p*-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfures, toutes les matières premières nécessaires à ces préparations étaient connues ; mais j'ai dû — sauf pour l'acide *p*-acétylaminophényl sulfinique — en faire les synthèses souvent fort longues. De plus, au cours de ces opérations, il a fallu que je mette quelques procédés au point, notamment pour la préparation de la nitramino-2 pyridine (p. 19), de l'amino-2 nitro-5 pyridine (p. 20), de la chloro-2 nitro-5 pyridine (p. 20).

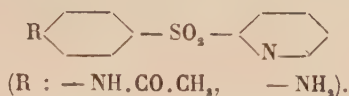
Un très grand nombre de dérivés de la pyridine ont été étudiés par

Tschitschibabin, mais beaucoup de ses travaux sont publiés en langue russe et les extraits donnés par les revues françaises et allemandes sont tout à fait insuffisants pour conduire les préparations dans de bonnes conditions.

Ce travail sur les sulfones était terminé et une demande de brevet était déposée depuis le 25 juin 1941 lorsque j'appris, par la lecture des *Chemische Zentralblatt*, que des auteurs américains, Roblin et ses collaborateurs [25] venaient de préparer, par un procédé analogue à celui que j'avais employé, deux des termes décrits antérieurement par moi [26].

Partie expérimentale.

I. — *Synthèse et description des sulfones :*



1° (*p*-acétylaminophényl) (pyridyl-2) sulfone :



Le *p*-acétylaminophénylesulfinate de sodium et la chloro-2 pyridine, en solution dans l'alcool (réaction C), ne réagissent l'un sur l'autre qu'à une température assez élevée, et même en chauffant à 160°, pendant douze heures par exemple, on récupère encore une partie de la chloro-2 pyridine mise en œuvre.

Le *p*-acétylaminophénylesulfinate de sodium (1 mol.) est dissous à chaud dans de l'alcool méthylique absolu ou dans de l'alcool éthylique à 95°. Dans ce dernier cas on peut faciliter la dissolution en ajoutant quelques gouttes d'eau. On introduit la chloro-2 pyridine (1 mol.) et on chauffe douze heures à 160°. Par refroidissement la majorité de la (*p*-acétylaminophényl) (pyridyl-2) sulfone formée cristallise. On l'essore, on la broie dans un mortier avec de l'eau pour éliminer le chlorure de sodium.

La solution alcoolique-mère est évaporée dans le vide. Le résidu, mi-huileux, mi-cristallin, est malaxé avec une petite quantité d'eau puis abandonné quelques heures. Il se sépare ainsi un nouveau précipité cristallin de (*p*-acétylaminophényl) (pyridyl-2) sulfone que l'on essore et que l'on réunit à la portion principale isolée directement. Rendement : 35 à 41 p. 100.

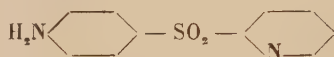
On fait recristalliser la (*p*-acétylaminophényl) (pyridyl-2) sulfone dans l'alcool absolu.

La chloro-2 pyridine qui n'a pas réagi et qui est entraînée lorsqu'on concentre les solutions alcooliques, est récupérée (45 p. 100 environ de la quantité mise en réaction).

La (*p*-acétylaminophényl) (pyridyl-2) sulfone, recristallisée dans l'alcool absolu, se présente sous l'aspect de paillettes incolores. $F = 233^{\circ}$.

Dosage : Calc. p. $C_{11}H_{10}O_2N_2S$ PM = 276 N p. 100, 10,14
Tr., 10,03 et 10,07.

2° (*p*-aminophényl) (pyridyl-2) sulfone :



La sulfone précédente est désacétylée par ébullition avec de l'acide chlorhydrique 5 N.

On chauffe la (*p*-acétylaminophényl) (pyridyl-2) sulfone avec dix fois son poids d'acide chlorhydrique 5 N, pendant demi-heure environ ; à ébullition à reflux. On laisse refroidir et on précipite la (*p*-aminophényl) (pyridyl-2) sulfone en alcalinisant la solution avec du carbonate de soude. On fait recristalliser la sulfone dans de l'alcool absolu où elle est facilement soluble. Le rendement est quantitatif.

La (*p*-aminophényl) (pyridyl-2) sulfone est incolore, insoluble dans les alcalis, soluble dans les acides. Elle fond à 156° .

Dosage : Cal. p. $C_{11}H_{10}O_2N_2S$ PM = 234 N p. 100, 11,96
Tr., 11,97 et 11,92.

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES.

Acide p-acétylaminophénylsulfinique
et *p-acétylaminophénylsulfinate de sodium* :



J'ai préparé l'acide *p*-acétylaminophénylsulfinique en réduisant à froid le chlorure de *p*-acétylaminophénylsulfonyle par le sulfite de sodium [27]. Rendement : 79 p. 100. Cet acide est incolore. Il fond en se décomposant à 155° .

Le sel de sodium peut être préparé, soit extemporanément en solution sans l'isoler, par action de l'acide (1 mol.) sur un alcoolate de sodium (1 mol.), soit à l'avance à l'état sec en neutralisant à la phtaléine l'acide mis en suspension dans un mélange d'alcool et d'eau par de la soude diluée.

Lorsque la neutralisation est effectuée, la solution est limpide ; on revient en arrière en ajoutant une trace d'acide. On concentre la solution en chauffant au bain d'eau jusqu'à ce que la cristallisation du sel soit largement amorcée. On ajoute alors un égal volume d'alcool et on évapore dans le vide en évitant de chauffer le sel de sodium à sec lorsque tout le solvant a été évaporé ; pour cela les dernières traces de solvant sont chassées dans un dessiccateur.

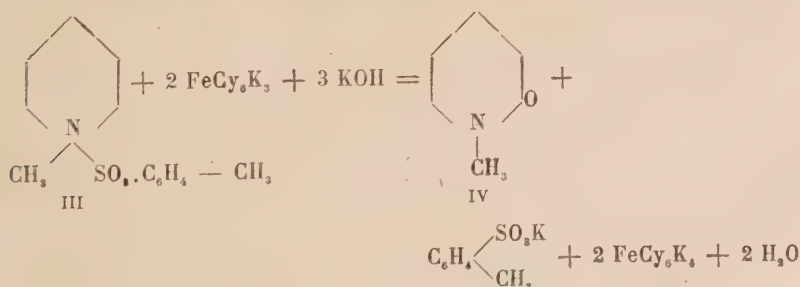
Le *p*-acétylamino-phénylsulfinate de sodium se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, cristalline, complètement soluble dans l'eau.

L'acide *p*-acétylamino-phénylsulfonique et son sel de sodium pouvant, comme les acides phénylsulfoniques et *p*-toluènesulfonique, s'altérer assez rapidement, il est prudent de ne pas les conserver au delà de quelques semaines [28, 29].

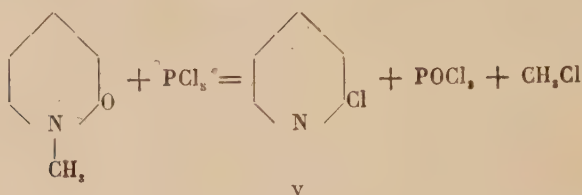
Chloro-2 pyridine :



Pour l'obtenir je suis parti du *p*-toluène sulfonate de méthyle [30] et de la pyridine. Ces corps donnent, en réagissant l'un sur l'autre à la température du bain-marie, le *p*-toluène sulfométhylate de pyridine (III) qui, oxydé par le ferri-cyanure de potassium en milieu alcalin [31] se transforme en *N*-méthyl pyridone-2 (IV). Rendement : 77 p. 100 :

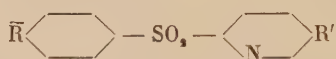


La N-méthyl-2 pyridone, traitée par un mélange d'oxychlorure et de penta chlorure de phosphore, conduit à la chloro-2 pyridine (V) [32]. Rendement : 77 p. 100 :

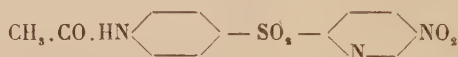


La chloro-2 pyridine est un corps liquide, huileux, bouillant à 166°.

II. — Synthèse et description des sulfones :


$$(R : -NH.CO.CH_3 \text{ et } R' : -NO_2, \quad R \text{ et } R' : -NH_2, \\ R \text{ et } R' : -NH.CO.CH_3).$$

1° (p-acétylaminophényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone :



La réaction (C) entre le *p*-acétylaminophénylesulfinate de sodium et la chloro-2 nitro-5 pyridine se produit déjà lorsque l'on chauffe les deux substances en présence d'alcool méthylique à la température d'ébullition de ce solvant.

On chauffe à reflux pendant huit heures une suspension, dans de l'alcool méthylique anhydre, de chloro-2 nitro-5 pyridine (1 mol.) et de *p*-acétylamino-phénylsulfinate de sodium (1,25 mol.). Les produits en réaction se dissolvent rapidement puis, petit à petit, un précipité cristallin se forme. On essore après refroidissement ; on évapore la solution alcoolique à sec dans le vide ; on reprend par de l'eau, ensemble ou séparément, le résidu de l'évaporation et le produit cristallisé essoré. On broie dans un mortier. On essore la (*p*-acétylamino-phényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone puis on la sèche. Le rendement est de 85 p. 100.

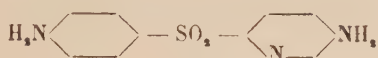
La (*p*-acétylaminophényl) (nitro-3 pyridyl-2) sulfone peut

être recristallisée dans de l'alcool absolu. Pure, elle se présente en superbes aiguilles incolores, très fines et enchevêtrées. $F = 222^\circ$.

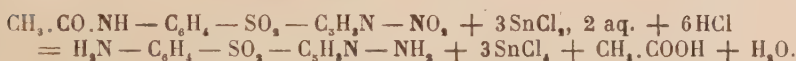
Dosage : Calc. p. $C_{11}H_{11}O_5N_2S$ PM = 321 N p. 100, 13,08
Tr., 12,77.

Ainsi que je l'ai mentionné dans les généralités sur les préparations, cette sulfone s'hydrolyse très facilement (voir p. 12).

2° (*p*-aminophényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone :



J'ai préparé cette sulfone en désacétylant et en réduisant simultanément la (*p*-acétylaminophényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone par le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique :



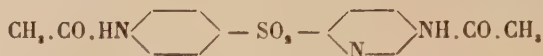
A une suspension de (*p*-acétylaminophényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone (1 mol.) dans dix fois son poids d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N, on ajoute une solution de chlorure stanneux (3 mol. + 30 p. 100) dans un vol. d'acide chlorhydrique concentré ordinaire égal à 1,5 fois son poids. On agite en chauffant sur le bain-marie jusqu'à ce que la solution soit limpide. On traite ensuite par un excès de lessive de soude en refroidissant dans un mélange réfrigérant. La (*p*-aminophényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone se sépare. On l'essore sur un creuset en verre fritté.

La sulfone peut être purifiée, d'abord en la dissolvant dans de l'acide chlorhydrique dilué, en filtrant la solution et en la reprecipitant par de la soude, et ensuite en la recristallisant dans de l'alcool absolu. Le rendement est de 70 p. 100.

La (*p*-aminophényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone se présente sous forme de superbes aiguilles incolores assemblées en rosaces et fondant à $181-182^\circ$. Elle est beaucoup plus stable que la (*p*-acétylaminophényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone (voir p. 12).

Dosage : Calc. p. $C_{11}H_{11}O_5N_2S$ PM = 249 S p. 100, 12,85
Tr., 12,58 et 12,69.

3° (*p*-acétylaminophényl) (acétylamino-5 pyridyl-2) sulfone :



La (*p*-aminophényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone est ajoutée en une fois à l'anhydride acétique : elle se dissout complètement. La température s'élève et très rapidement la sulfone diacétylée précipite. On peut la faire recristalliser dans la solution même de l'acétylation, sans essorer, en ajoutant de l'acide acétique, dilué de son volume d'eau, et en portant à l'ébullition.

La (*p*-acétylaminophényl) (acétylamino-5 pyridyl-2) sulfone forme des prismes incolores fondant à 291°. Elle est très peu soluble dans l'alcool éthylique absolu même à chaud ; un peu plus soluble dans l'alcool méthylique :

Dosage : Calc. p. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ PM = 333 N p. 100, 12,61
Tr., 12,59 et 12,59.

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES.

Chloro-2 nitro-5 pyridine :



On peut l'obtenir, soit par l'action d'un mélange de PCl_5 et de PCl_3 sur la N-méthyl nitro-5 pyridone-2 ou sur l'oxy-2 nitro-5 pyridine (X), soit par la réaction de Sandmeyer sur l'amino-2 nitro-5 pyridine (VIII).

J'ai appliqué le troisième procédé car la nitration de la N-méthyl pyridone-2 [33] ne m'a jamais donné de rendement satisfaisant.

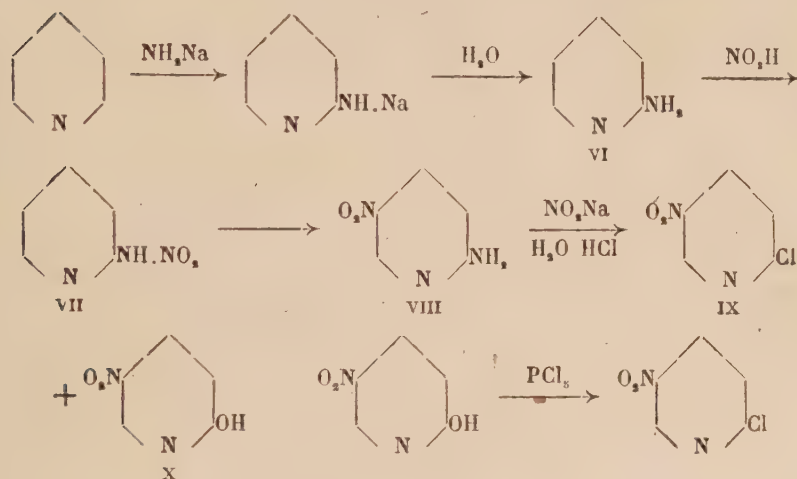
La préparation de la chloro-2 nitro-5 pyridine par la réaction de Sandmeyer, c'est-à-dire par diazotation de l'amino-2 nitro-5 pyridine (VIII) et décomposition du diazoïque en milieu fortement chlorhydrique fournit en même temps de l'oxy-2 nitro-5 pyridine.

L'amino-2 nitro-5 pyridine a été étudiée surtout par Tschitschibabin et ses collaborateurs [34, 35, 36, 37, 38, 39]. Elle peut s'obtenir, soit par transposition de la nitramino-

pyridine (VII), soit par nitration directe de l'amino-2 pyridine.

J'ai employé la première de ces méthodes car, en nitrant même entre 30° et 40° l'amino-2 pyridine en solution dans l'acide sulfurique par un mélange sulfonitrique, je n'ai obtenu que de la nitramino-2 pyridine et, en opérant à une température plus élevée, la réaction s'échauffe brutalement, ne peut être maîtrisée et devient dangereuse.

Les réactions successives peuvent être schématisées ainsi :



Amino-2 pyridine (VI).

J'ai employé le procédé breveté par E. Schering [40] très voisin de celui breveté à la même époque par Tschitschabin [41] et qui consiste à faire réagir l'amidure de sodium sur la pyridine anhydre en employant du toluène sec comme solvant (rendement : 72 à 80 p. 100).

Nitramino-2 pyridine (VII).

On ajoute, en refroidissant afin que la température ne s'élève pas au-dessus de 15°, de l'amino-2 pyridine (75 g.) à de l'acide sulfurique à 66° Bé (150 c. c.). Le sulfate de l'amino-2 pyridine cristallise. On introduit alors, goutte à goutte en agitant et en maintenant la température entre 10° et 20°, un mélange composé d'un vol. d'acide nitrique à 48° Bé (37,5 c. c.) et de 2 vol. d'acide sulfurique à 66° Bé (75 c. c.). On laisse reposer demi-heure en veillant à ce que la tem-

pérature reste inférieure à 25° et on verse dans de l'eau glacée. On essore la nitramino-2 pyridine, on la lave avec de l'eau, on la sèche sur la terre poreuse ou à l'étuve. Le rendement est de 86 à 90 p. 100.

La nitramino-2 pyridine, recristallisée dans l'eau chaude, forme de jolies aiguilles incolores ; elle cristallise aussi dans de l'alcool éthylique, l'acétate d'éthyle. Elle est parfaitement soluble dans les solutions alcalinisées par le carbonate de soude desquelles elle précipite par acidification. La nitramino-2 pyridine n'est pas entraînable à la vapeur d'eau. Pure, elle se sublime à partir de 160° et fond en se décomposant vers 225-230°. Sa solution aqueuse est neutre ou très légèrement acide au tournesol.

Amino-2 nitro-5 pyridine (VIII).

On projette, par petites portions, la nitramino-2 pyridine bien sèche et pulvérisée dans cinq fois son poids d'acide sulfurique à 66° Bé. On attend, avant de faire une nouvelle addition, que tout le produit projeté soit dissous et on évite un trop fort échauffement de la solution sulfurique. On abandonne ensuite jusqu'à ce qu'une prise d'essai ne donne plus de précipité lorsqu'on la dilue avec de l'eau. Cette transposition demandant plusieurs heures, on peut l'activer en chauffant sur le bain-marie. Lorsqu'elle est terminée on verse la solution froide dans deux fois son poids d'eau ; on précipite l' amino-2 nitro-5 pyridine en alcalinisant légèrement au tournesol avec de la lessive de soude, tout en refroidissant sous un courant d'eau. On essore ; on lave avec de l'eau et on sèche à l'étuve. Le rendement est de 82 p. 100.

Il est indispensable pour que cette transposition réussisse que la nitramino-2 pyridine soit bien sèche et très finement pulvérisée, sinon, au moment où elle entre en contact avec l'acide sulfurique, elle fuse ; il y a production de vapeurs nitreuses et les rendements sont notablement abaissés.

L' amino-2 nitro-5 pyridine ainsi obtenue est pure. Elle fond à 184°. On peut la recristalliser néanmoins dans de l'eau (trente-cinq fois son poids) ; elle se présente alors sous forme de jolies aiguilles colorées en jaune.

Chloro-2 nitro-5 pyridine et Oxy-2 nitro-5 pyridine (IX et X).

On met l' amino-2 nitro-5 pyridine (38 g.) en suspension dans de l'eau (105 c. c.) et on ajoute de l'acide chlorhydrique ordinaire (220 c. c.), par petites portions, de telle façon que la base se dissolve complètement sous forme de chlorhydrate avant que celui-ci ne reprécipite en pré-

sence d'un excès d'acide chlorhydrique. On diazote ensuite en maintenant la température entre 20° et 30° en ajoutant un excès de nitrite de sodium (42 g.) en solution dans de l'eau (63 c. c.), goutte à goutte, par l'intermédiaire d'une ampoule à brome plongeant jusqu'au fond du récipient contenant la suspension de chlorhydrate et en agitant avec soin. Lorsque tout le nitrite a été ajouté, on attend que le dégagement gazeux cesse et on essore immédiatement après la chloro-2 nitro-5 pyridine qui s'est séparée pendant l'opération. On la lave avec de l'eau et on la sèche à l'air (13 g.). F = 108°.

Au cours de l'essorage, la solution chlorhydrique abandonne de nouveaux cristaux ; les essorer ; les reprendre dans un mortier par de la soude diluée ; essorer la chloro-2 nitro-5 pyridine insoluble et la joindre à la fraction isolée précédemment. Rendement : 34 p. 100 (14 à 15 g.).

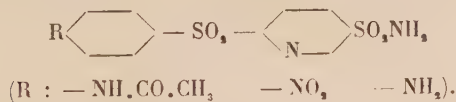
Après plusieurs heures de repos de l'oxy-2 nitro-5 pyridine (10 g.) se sépare de la solution chlorhydrique-mère. Le rendement est de 26 p. 100.

Rendement total de la réaction : 60 p. 100 de la théorie.

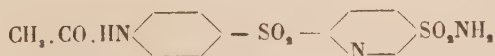
La chloro-2 nitro-5 pyridine ainsi préparée est un corps très légèrement teinté en gris, parfaitement soluble dans l'acide chlorhydrique d'où il reprécipite par addition d'alcali. Fondu, ce produit se sublime très facilement et il est alors incolore. Il recrystallise, soit dans de l'alcool absolu, soit dans de l'eau, en prismes incolores. Il fond à 108°.

L'oxy-2 nitro-5 pyridine, recrystallisée dans l'eau, donne des aiguilles légèrement teintées en jaune pâle, solubles naturellement dans les acides et les alcalis dilués, F = 185°. On la transforme avec 70 à 80 p. 100 de rendement en chloro-2 nitro-5 pyridine en la chauffant à reflux (10 g.) pendant trois heures avec du pentachlorure de phosphore (18 g.) et quelques centimètres cubes d'oxychlorure de phosphore [42].

III. — *Synthèse et description des sulfones :*



1° (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone :



a) *Préparation par condensation du p-acétylaminophényl sulfinate de sodium avec la chloro-2 sulfamido-5 pyridine (réaction C).*

Le sel de sodium de l'acide p-acétylaminophénylsulfonique fraîchement préparé (1 mol. + 5 p. 100) et la chloro-2 sulfamido-5 pyridine (1 mol.) sont mis en suspension dans l'alcool absolu (9 c. c. pour 1 g. de dérivé halogéné) et chauffés en tube scellé douze heures à 140°. Par refroidissement la (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone cristallise. On l'essore. On concentre progressivement dans le vide la solution alcoolique-mère en essorant la sulfone qui y était dissoute au fur et à mesure qu'elle cristallise (7 p. 100 environ du poids de la sulfone isolée directement). En évaporant ensuite à sec et en traitant le résidu on ne récupère pour ainsi dire plus de (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone.

Les différentes portions de sulfones sont réunies ; on les lave avec une petite quantité d'alcool, puis, suivant la technique habituelle, on les broie dans un mortier en présence d'eau pour éliminer le chlorure de sodium et on fait recristalliser dans de l'acide acétique glacial en décolorant avec du noir végétal. L'opération est longue et pénible à cause de la faible solubilité de la sulfone dans ce solvant ; mais le produit obtenu est très pur. Rendement : 60 p. 100.

b) *Préparation par oxydation du (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure par un mélange sulfochromique.*



J'ai opéré d'après la méthode générale d'oxydation indiquée page 59 à propos de l'oxydation des sélénures. Après avoir ajouté le mélange sulfochromique, on agite une demi-heure en maintenant la température aux environs de 30°. Le rendement est de 90 p. 100. La purification est effectuée comme ci-dessus (a), mais le produit obtenu étant toujours légèrement coloré en jaune il est préférable, avant de le faire cristalliser, de le dissoudre dans de la soude et de le reprécipiter de cette solution.

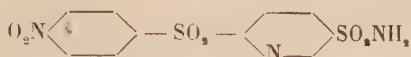
La (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone obtenue par cette méthode fond au même point que celle préparée par le premier procédé, et leur mélange fond sans dépression.

La (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone

pure, recristallisée dans de l'acide acétique, se présente sous l'aspect de superbes prismes incolores fondant à 263° en se décomposant. C'est un corps soluble dans la soude, insoluble dans les acides, très difficilement soluble dans l'eau et dans l'alcool ; peu soluble dans l'acide acétique même à l'ébullition.

Dosage : Calc. p. $C_{11}H_{13}O_2N_2S_2$ PM = 355 N p. 100, 11,83
Tr., 11,74 et 11,70.

2° (*p*-nitrophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone.



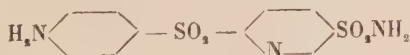
J'ai préparé cette sulfone par la méthode générale (réaction C), mais en prenant comme matière première l'acide *p*-nitrophénylsulfonique.

L'acide *p*-nitrophénylsulfonique (1 mol.) est dissous dans de l'alcool méthylique anhydre (10 c. c. pour 1 g.). On ajoute du méthylate de sodium (1 mol.) puis, après avoir bien mélangé, on introduit la chloro-2 sulfamido-5 pyridine (1 mol.). On chauffe en tube scellé pendant douze heures à 150°. On essore le chlorure de sodium et on concentre les eaux-mères progressivement en essorant la (*p*-nitrophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone au fur et à mesure qu'elle cristallise. Si la sulfone ainsi obtenue est teintée, on la décolore en la broyant dans un mortier en présence d'une petite quantité d'alcool méthylique; on peut aussi maintenir quelques minutes à l'ébullition cette suspension dans l'alcool méthylique. La (*p*-nitrophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone isolée est en effet très peu soluble dans l'alcool méthylique. On peut encore la dissoudre dans de la soude diluée et la reprécipiter par de l'acide chlorhydrique. Rendement : 60 p. 100 environ.

La (*p*-nitrophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone, recristallisée dans l'acide acétique, forme des plaquettes incolores, longues et minces, groupées en boules. F = 236°.

Dosage : Calc. p. $C_{11}H_{13}O_2N_2S_2$ PM = 343 N p. 100, 12,24
Tr., 11,99 et 12,04.

3° (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone :



a) *Préparation par réduction catalytique de la (p-nitro-phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone.*

La (p-nitrophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone (1 partie) finement pulvérisée, est mise en suspension dans de l'alcool absolu (150 parties) contenu dans une bouteille à hydrogénation. On ajoute de l'oxyde de platine (0,05 partie) [43]. On fait communiquer la bouteille avec le réservoir d'hydrogène et on agite mécaniquement. En quelques minutes la quantité théorique d'hydrogène est absorbée tandis que la sulfone nitrée se dissout. L'absorption s'arrête ensuite.

On laisse le platine se décanter ; on l'essore, on le lave avec un peu d'alcool. On distille l'alcool dans le vide et on fait recristalliser la (p-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone dans de l'eau. Le rendement est de 95 p. 100.

b) *Préparation par désacétylation de la (p-acétylamino-phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone.*

Après un grand nombre d'essais j'ai obtenu les meilleurs rendements en opérant de la façon suivante :

On chauffe à l'ébullition à reflux une suspension de (p-acétylamino-phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone (1 partie) dans un mélange d'alcool absolu (9 parties) et d'acide chlorhydrique concentré ordinaire (1,46 partie). Lorsque la totalité de la sulfone acétylée est dissoute (une heure et demie environ), on laisse refroidir. On neutralise la solution au tournesol.

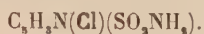
On évapore à sec la solution hydro-alcoolique, avec précaution afin d'éviter les projections provoquées par le chlorure de sodium lorsque celui-ci commence à se déposer. On extrait ensuite plusieurs fois le résidu par de l'alcool absolu maintenu à la température de l'ébullition. On évapore la solution alcoolique à sec et on reprend le reste par une quantité suffisante d'eau pour le dissoudre complètement à ébullition. On filtre la solution bouillante sur un filtre chauffé. La sulfone désacétylée se sépare immédiatement du filtrat sous l'aspect d'une huile qui cristallise plus ou moins rapidement. On en récupère encore une certaine quantité en concentrant la solution aqueuse-mère. Rendement : 68 p. 100.

La (p-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone, recristallisée dans beaucoup d'eau, se présente sous forme de cristaux prismatiques à quatre faces, groupés en étoiles, légèrement teintés en jaune, fondant à 178°. Elle est insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'eau froide, assez difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique à froid, soluble dans la soude et plus légèrement dans le carbonate de sodium :

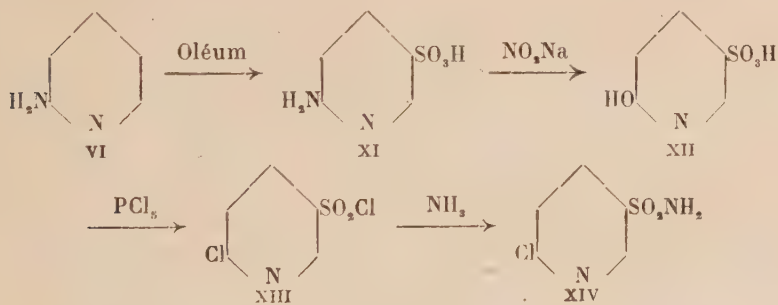
Dosage : Calc. p. $C_{14}H_{11}O_4N_2S_2$ PM = 313 N p. 100, 13,41
Tr., 13,34 et 13,30.

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES.

Chloro-2 sulfamido-5 pyridine :



Je l'ai obtenue avec de bons rendements en partant de l'*a*-aminopyridine (VI) que j'ai transformée en acide amino-2 pyridyl sulfonique-5 (XI) en la traitant par l'oléum à 20 p. 100, d'après les indications de Tschitschibabin [44]. En diazotant ensuite l'acide amino-2 pyridyl sulfonique-5 et en laissant le diazoïque se décomposer, j'ai obtenu l'acide oxy-2 pyridyl sulfonique-5 (XII) lequel, traité par un mélange de pentachlorure et de trichlorure de phosphore, donne le chlorure de l'acide chloro-2 pyridyl sulfonique-5 (XIII). Enfin, en faisant réagir ce chlorure d'acide en solution dans l'acétone sur de l'ammoniaque, il se forme la chloro-2 sulfamido-5 pyridine (XIV). Ces dernières réactions ont été fort bien étudiées par Binz et Râth [45], et par Naegeli et Brandenburger [46]. J'ai appliqué les procédés qu'ils décrivent.



(p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure :

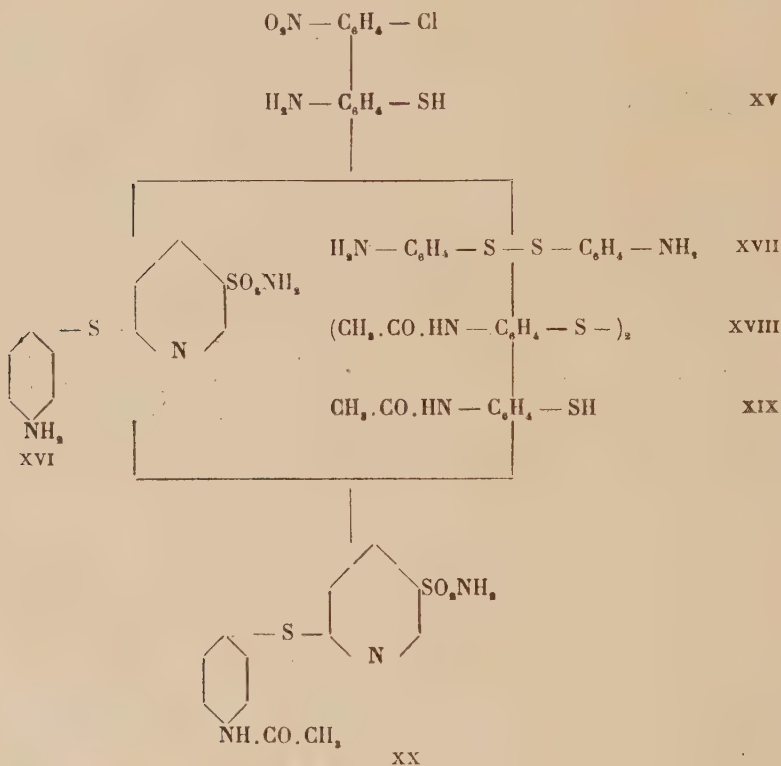


Je l'ai obtenu par deux procédés :

1° En condensant le *p*-aminophénylmercaptan (XV) *fraîchement préparé*, avec la chloro-2 sulfamido-5 pyridine et en acétylant ensuite le sulfure formé (XVI).

2° En partant du bis(*p*-aminophényl) disulfure (XVII),

produit en lequel se transforme rapidement le *p*-aminophénylmercaptan. Dans ce cas j'ai acétylé le disulfure ; j'ai ensuite réduit le bis(*p*-acétylaminophényl) disulfure (XVIII) en *p*-acétylaminophénylmercaptan (XIX) que j'ai condensé rapidement avec la chloro-2 sulfamido-5 pyridine.



p-aminophénylmercaptan (XV).

Je l'ai obtenu en chauffant pendant douze heures à l'ébullition à reflux une solution de *p*-chloronitro benzène (1 partie) et de sulfure de sodium en grand excès (4 parties) dans de l'eau (20 parties). Lorsque la réaction est terminée, la solution est acidifiée au tournesol avec de l'acide acétique. Le *p*-aminophénylmercaptan est extrait avec de l'éther et distillé. Rendement : 80 p. 100.

Ce corps se présente sous l'aspect d'un liquide jaune clair.

$Eb_{12\text{ mm.}} = 135^\circ$ qui se prend en une masse cristalline après abandon de quelques minutes. Il fond à 45° . Il est facilement soluble dans la soude. [49]. Il s'oxyde très facilement en disulfure.

(p-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure (XVI).

On chauffe pendant douze heures en tube scellé à 125° le *p*-aminophényl mercaptan, fraîchement distillé (1 mol.), et la chloro-2 sulfamido-5 pyridine (1 mol.) en présence de soude N (1 mol.) et d'alcool (la moitié du volume de soude employé). Par refroidissement le *(p-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure* cristallise à l'état de pureté presque parfaite. Le rendement est de 78 p. 100.

Le *(p-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure* est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, parfaitement soluble dans la soude et dans les acides. Recristallisé dans l'alcool absolu il forme des plaquettes épaisses fondant à 180° .

Dosage : Calc. p. $C_{11}H_{11}O_2N_2S_2$ PM = 281 N p. 100, 14,94
Tr., 14,83 et 14,81.

Bis(p-aminophényl) disulfure (XVII).

Le *p*-aminophénylmercaptan s'oxyde rapidement à l'air en bis(*p*-aminophényl) disulfure. Cependant, pour avoir un disulfure pur, j'ai préféré reprendre le *p*-aminophénylmercaptan plus ou moins oxydé par la soude 5 N et ajouter, sans essorer le disulfure déjà formé, un excès d'eau oxygénée.

Le disulfure, insoluble dans la soude, cristallise immédiatement. On l'essore, le lave avec de l'eau et on le fait recristalliser dans de l'alcool dilué. Bâtonnets jaunes parallélipipédiques fondant à 76° [47].

Bis(p-acétylaminophényl) disulfure (XVIII).

Le corps précédent est facilement acétylé lorsqu'on le traite en suspension dans l'eau par un grand excès d'anhydride acétique. Le produit brut de l'acétylation est broyé en présence d'acide chlorhydrique dilué puis recristallisé dans de l'alcool à 90° .

Le bis(*p*-acétylamino-phényl) disulfure se présente en plaquettes minces, rectangulaires, transparentes, fondant à 214° [48, 49].

p-acétylamino-phénylmercaptan (XIX).

Ce mercaptan s'obtient en acétylant l'aminomercaptan ou en réduisant le disulfure en solution dans l'acide acétique dilué par de la poudre d'aluminium en présence d'acide chlorhydrique, ainsi que l'a indiqué Hinsberg [48]. Après recristallisation dans l'eau le *p*-acétylamino-mercaptan se présente en petits cristaux (feuilles). F = 134°. Ce produit existe sous deux formes, l'une incolore, l'autre jaune.

(*p*-acétylamino-phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure (XX).

D'une part j'ai effectué la condensation du *p*-acétylamino-phénylmercaptan avec la chloro-2 sulfamido-5 pyridine par le procédé que j'ai décrit pour la préparation du sulfure non acétylé.

Le (*p*-acétylamino-phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure étant très facilement soluble dans l'alcool, on distille, après la réaction, la totalité de ce solvant. On reprend par de la soude environ N, on essore une petite quantité de bis(*p*-acétylamino-phényl) disulfure insoluble et on insolubilise le produit cherché en acidifiant légèrement au Congo la solution alcaline. On neutralise ensuite au tournesol la solution-mère qui est acide au Congo ; on en isole une petite quantité de (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure.

D'autre part, j'ai acétylé le (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure (p. 27) en ajoutant à sa suspension dans de l'eau portée presque à ébullition, un excès d'anhydride acétique.

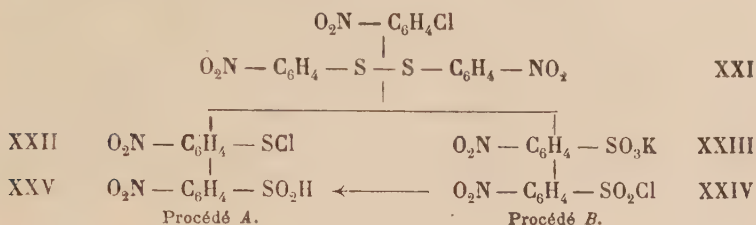
Le (*p*-acétylamino-phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfure est soluble dans la soude diluée, dans l'acide chlorhydrique concentré, facilement soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther. Il recristallise en plaquettes de l'acide acétique. F = 222°.

Dosage : Calc. p. $C_{13}H_{13}O_3N_3S_2$ PM = 323 N p. 100, 13,00
Tr., 12,85 et 12,82.

Acide p-nitrophényl sulfinique :



Cet acide peut être préparé à partir du bis(*p*-nitrophényl) disulfure (XXI) par deux procédés différents :



L'un (A) consiste à traiter le disulfure par un courant de chlore sec. Dans ces conditions il se coupe en 2 mol. de chlorosulfure de *p*-nitrophényle (XXII) qui, agité avec de la soude, se transforme en acide *p*-nitrophénylsulfinique (XXV) [50].

Après avoir essayé ce procédé, je l'ai abandonné à cause des mauvais rendements que j'ai obtenus.

L'autre procédé (B) est un peu plus long. On oxyde le bis(*p*-nitrophényl) disulfure en acide *p*-nitrophényl sulfonique (sel de potassium : XXIII). On fait le chlorure de cet acide (XXIV) qu'on réduit ensuite en acide *p*-nitrophénylsulfinique (XXV).

Bis(p-nitrophényl) disulfure (XXI).

J'ai fait réagir le disulfure de sodium sur le *p*-chloronitrobenzène en employant les conditions données dans *Synthèses Organiques* [51] pour la préparation de l'isomère ortho. Le bis(*p*-nitrophényl) disulfure est ensuite purifié par la méthode de Zinck et Lenhardt [50]. F = 183°. Le rendement est de 45 p. 100.

Acide p-nitrophényl sulfonique et sel de potassium (XXIII).

Blanksma [68] obtient cet acide en oxydant le bis(*p*-nitrophényl) disulfure par l'acide nitrique (*d* = 1,5). J'ai appliqué le même procédé. J'ai préparé ensuite le sel de potassium en neutralisant au tournesol une solution aqueuse de l'acide par

du carbonate de potasse. Le *p*-nitrophénylsulfonate de potassium peu soluble précipite rapidement. Le rendement, compté à partir du bis(*p*-nitrophényl) disulfure, est de 73 p. 100.

Chlorure de l'acide p-nitrophényl sulfinique (XXIV).

Je l'ai obtenu en chauffant pendant six heures à reflux à 135° le sel de potassium de l'acide (1 partie) avec du pentachlorure de phosphore (1 partie) en présence de quelques centimètres cubes de trichlorure de phosphore. On distille le trichlorure ; on reprend le résidu par de l'eau glacée ; on extrait le chlorure de *p*-nitrophényl sulfonyle avec de l'éther que l'on distille ensuite. Le rendement est de 90 p. 100.

Le chlorure d'acide fond à 77° [52].

Acide p-nitrophénylsulfinique (XXV).

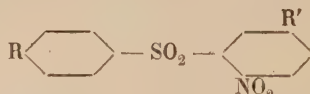
J'ai réduit le chlorure précédent par le sulfite de sodium [50] :



J'ai suivi les conditions données pour la préparation de l'acide *p*-acétylamino benzène sulfinique [27] mais en maintenant la température au-dessous de 0°. Le rendement est de 50 p. 100. En opérant à une température plus élevée les rendements sont notablement abaissés.

L'acide *p*-nitrophényl sulfinique recristallisé dans l'eau est parfaitement incolore. Il suinte à partir de 138° et fond à 150°.

IV. — *Synthèse et description des sulfones* :



(R : —NH.CO.CH₃ et R' : —CN R : —NH₂ et R' : —COOH).

1° (*p*-acétylamino-phényl) (cyano-3' nitro-6' phényl) sulfone :

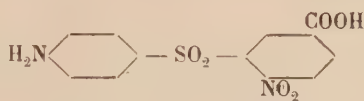


La condensation du *p*-acétylaminophényl sulfinate de sodium et du chloro-3 nitro-4 benzonitrile (réaction C) a été effectuée en chauffant, dans un bain d'huile à 150° pendant six heures, les deux corps finement pulvérisés et intimement mélangés sans solvant. Le produit de la réaction est broyé dans un mortier puis repris par de l'alcool méthylique anhydre à l'ébullition. La sulfone formée est insoluble. On l'essore, la lave avec de l'eau et cristallise dans de l'acétone. Le rendement est de 60 p. 100.

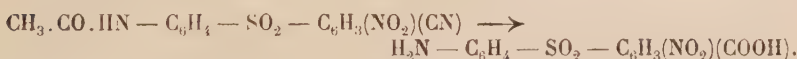
La (*p*-acétylaminophényl) (cyano-3' nitro-6' phényl) sulfone est un produit incolore, insoluble dans l'eau et dans l'alcool et fondant à 273°.

Dosage : Calc. p. $C_{13}H_{14}O_5N_3S$ PM = 345 N p. 100, 12,17
Tr., 12,19 et 12,15.

2° (*p*-aminophényl) (carboxy-3' nitro-6' phényl) sulfone :



J'ai obtenu cette substance en désacétylant et en hydrolysant simultanément la sulfone précédente.



La (*p*-acétylaminophényl) (cyano-3' nitro-6' phényl) sulfone (1 partie) est mise en suspension dans de l'acide sulfurique à 50 p. 100 en volume (5 c. c. pour 1 g.). On chauffe au bain d'huile à léger reflux (température extérieure : 135° à 140°) pendant deux heures environ. Au bout de ce temps le mélange en réaction se prend en masse. On fait tomber dans un égal volume d'eau ; on broie les grumeaux ; onessore ; on fait un ou deux clersages avec de l'eau et onessore soigneusement. Le produit ainsi isolé est constitué par la (*p*-aminophényl) (carboxy-3' nitro-6' phényl) sulfone. Une petite quantité peut être récupérée en neutralisant progressivement les eaux-mères acides avec de la soude. Le rendement est de 95 p. 100.

La (*p*-aminophényl) (carboxy-3' nitro-6' phényl) sulfone, recristallisée dans l'alcool, forme des prismes légèrement colorés en jaune fondant à 269°. Ce produit donne un dia-

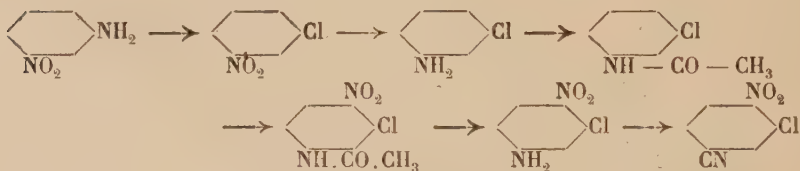
zoïque qui copule avec une solution alcoolique d'*α*-diméthyl-naphtylamine en y développant une coloration rouge intense. Le sel de sodium, le chlorhydrate ou le sulfate sont respectivement peu solubles en milieu alcalin ou en milieu acide.

Dosage : Calc. p. $C_{13}H_{10}O_6N_2S$ PM = 322,28 N p. 100, 8,69
Tr., 8,75, 8,70 et 8,75.

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES.

Chloro-3 nitro-4 benzonitrile.

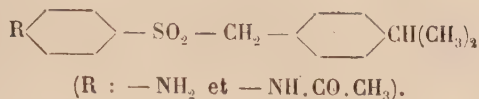
Pour préparer ce nitrile on passe par une série d'opérations éparses dans la littérature dont j'ai choisi celles qui donnent les meilleurs rendements :



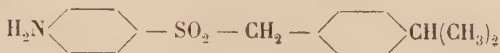
On part de la *m*-nitraniline sur laquelle on pratique la réaction de Sandmeyer en présence de chlorure cuivreux [53]. Le rendement est de 75 p. 100. On réduit le *m*-chloronitrobenzène obtenu en *m*-chloroaniline (rendement : 77 p. 100) que l'on acétyle (rendement théorique) [53]. On nitre la *m*-chloracétaniline [54] (rendement : 95 p. 100), et l'on sépare la chloro-3 nitro-4 acétaniline (49 p. 100 du mélange) de la chloro-3 nitro-6 acétaniline [53] par cristallisation dans le benzène. La chloro-3 nitro-4 acétaniline est désacétylée par ébullition avec de l'acide chlorhydrique à 50 p. 100 (rendement : 95 p. 100). Enfin la chloro-3 nitro-4 aniline est transformée en chloro-3 nitro-4 benzonitrile au moyen de la réaction de Sandmeyer en présence de cyanure cuivreux (rendement : 58 p. 100). On l'entraîne à la vapeur.

Le chloro-3 nitro-4 benzonitrile est un produit cristallisé en aiguilles incolores. F = 85°.

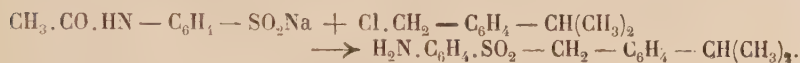
V. — *Synthèse et description des sulfones :*



1° (p-aminophényl) (p-isopropylbenzyl) sulfone :



En faisant réagir le *p*-acétylaminophénylsulfinate de sodium sur le chlorure de *p*-isopropylbenzyle, il se forme, contrairement à ce qui se passe généralement lorsqu'on emploie les dérivés halogénés précédents, la sulfone désacétylée :



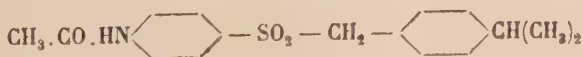
On chauffe en tube scellé pendant douze heures à 135° le *p*-acétylaminophénylsulfinate de sodium (1 mol.) et le chlorure de cumyle (1 mol.) en présence d'alcool méthylique absolu (5 c. c. par gramme de sel de sodium). Une partie de la (p-aminophényl) (p-isopropylphényl) sulfone cristallise par refroidissement. On l'essore ; on la broie dans un mortier avec de l'eau.

En évaporant à sec dans le vide la solution alcoolique-mère de la condensation, en reprenant le résidu, d'abord par de l'eau puis par de l'éther, on obtient encore une certaine quantité de sulfone que l'on joint à la précédente. La (p-aminophényl) (p-isopropylbenzyl) sulfone est ensuite recristallisée dans de l'alcool en décolorant la solution avec du noir végétal. Le rendement est de 60 p. 100.

Cette sulfone, recristallisée dans l'alcool, se présente sous forme de plaquettes allongées incolores. Elle est insoluble dans l'eau, l'éther ; difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique, dans l'alcool et fond à 208° (petit tube).

Dosage : Calc. p. C₁₆H₁₉O₂NS PM = 289 N p. 100, 4,84
Tr., 4,84 et 4,86.

2° (p-acétylaminophényl) (p-isopropylbenzyl) sulfone :



J'ai obtenu cette substance en acétylant la sulfone précédente par l'anhydride acétique.

Contrairement à son dérivé désacétylé, cette sulfone est très facilement soluble dans l'alcool d'où elle cristallise en plaquettes incolores fondant à 190°.

Dosage : Calc. p. $C_{18}H_{24}O_3NS$ - PM = 331 N p. 100, 4,22
Tr., 4,22 et 4,21.

PRÉPARATION DE LA MATIÈRE PREMIÈRE.

Chlorure de p-isopropylbenzyle.

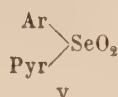
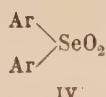


J'ai préparé le chlorure de *p*-isopropylbenzyle par la méthode de Bert [55] qui consiste à faire une chlorométhylation de l'isopropylbenzène au moyen du trioxyméthylène et de l'acide chlorhydrique gazeux en présence de chlorure de zinc. Le rendement est de 75 p. 100.

DEUXIÈME PARTIE

DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SÉLÉNIUM

Dans cette seconde partie j'expose mes recherches sur les sélénieux (I), disélénieux (II), sélénioxydes (III) et sélénones (IV et V) :



Dans les quatre premières séries je n'ai étudié que des corps aromatiques symétriques et dans la cinquième des substances mixtes aromatiques-pyridiniques.

Le chapitre se rapportant aux sélénioxydes est précédé d'un exposé relatif aux différents dérivés organiques du sélénium halogéné de ce métalloïde, condition indispensable pour la bonne compréhension du sujet.

L'étude des sélénioxydes a nécessité une mise au point des connaissances que l'on avait jusqu'à ce jour sur la structure et les propriétés de ces corps.

Je n'ai tenté d'effectuer la synthèse des sélénones mixtes aromatiques-pyridiniques que par une méthode analogue à celle qui m'a surtout servi à préparer les sulfones correspondantes, c'est-à-dire par condensation des sels des acides séléniniques avec les dérivés halogénés. J'ai donc été amené à étudier la préparation des acides *p*-nitro et *p*-acétylamino-phényl séléniniques ; j'ai résumé leurs propriétés et leurs méthodes de préparation dans le chapitre V.

L'explication des résultats obtenus expérimentalement au cours des essais de synthèses des sélénones m'a contraint à développer un certain nombre d'hypothèses.

L'identification des corps non encore décrits à été faite le plus souvent par le dosage semi-micrométrique de l'azote, lequel donne une précision plus grande que le dosage du sélénium ; ce dernier est en outre plus long et nécessite une quantité de substance plus importante. Lorsque j'ai dosé ce métalloïde, j'ai employé la technique de Bogert et Stull [56] qui m'a semblé être la plus simple et qui n'exige pas un appareillage spécial. J'en ai effectué la recherche qualitative en le précipitant sous forme de sélénium rouge colloïdal par le gaz sulfureux après avoir détruit la substance organique par ébullition avec de l'acide sulfurique.

J'ai déjà publié, avant la guerre, une partie de ce travail dans le *Bulletin de la Société chimique de France* [57].

CHAPITRE I

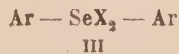
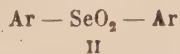
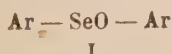
SÉLÉNIURES AROMATIQUES SYMÉTRIQUES



Généralités.

Le nombre des sélénieurs connus est important, car ils s'obtiennent sans difficulté et par divers procédés parmi lesquels on peut citer : l'action du sélénium sur les dérivés du type du bis(phényl) mercure ou sur les sulfones, la réaction de Friedel et Craft appliquée à l'anhydride sélénieux ou au tétrachlorure de sélénium, la décomposition des sels de diazonium par le sélénure de potassium ou les sélénophénates alcalins, l'action de sélénophénates alcalins ou de polysélénures de phosphore sur les dérivés halogénés. On les prépare aussi par distillation dans le vide de certains sélénocyanates, par l'action soit des bromosélénures aromatiques, soit du sélénium ou des dérivés halogénés de ce métalloïde sur les dérivés organo-magnésiens, ou encore par la décomposition de certains disélénures, par la réduction des dérivés Se-di-halogénés des sélénures, ou enfin par action de l'oxychlorure de sélénium sur certains phénols et sur les dérivés N-alcoylés de l'aniline.

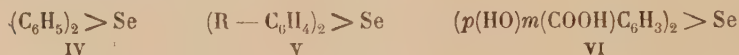
Ce sont des corps stables. L'atome de sélénium est susceptible de fixer de l'oxygène, des halogènes, pour donner soit des sélén oxydes (I), ou des sélénones (II), soit encore des dérivés Se-di-halogénés (III) :



produits sur lesquels j'aurai l'occasion de revenir.

Les sélénures organiques, de même que les sulfures, forment des complexes avec le chloroplatinate de potassium.

Dans cette série j'ai préparé le bis(phényl) sélénure (IV) ; les bis(*p*- et *o*-nitrophényl) sélénures, leurs dérivés aminés et acétylaminés correspondants ; les bis(*p*-oxy et *p*-acétoxyphényl) sélénures ainsi que le bis(*p*-méthoxy phényl) sélénure (de formule générale (V)) et le bis(*p*-oxy *m*-carboxy phényl) sélénure (VI) :

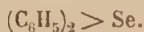


Parmi ces substances, certaines étaient inconnues, comme les bis(*o*-nitro amino- et acétylamino- phényl) sélénures ; d'autres avaient été préparées par des procédés peu accessibles ou d'un prix de revient élevé, comme par exemple les bis(*p*-nitro *p*-amino phényl) sélénures. J'ai alors employé d'autres méthodes plus simples et plus avantageuses.

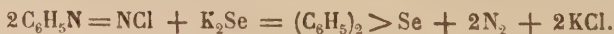
Partie expérimentale.

PRÉPARATIONS ET DESCRIPTION DES SUBSTANCES ÉTUDIÉES.

Bis(phényl) sélénure :



J'ai préparé ce produit par décomposition à 0° du chlorure de phényldiazonium par le sélénure de potassium en solution aqueuse [58, 59, 60]. Le rendement est de 68 p. 100 :



Huile légèrement colorée en rouge, soluble dans l'éther. Eb_{33 mm.} = 182° ; Eb_{15 mm.} = 162°.

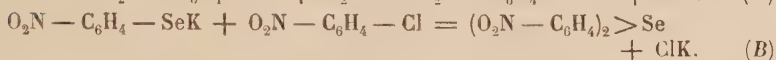
Il est nécessaire d'employer un excès assez important de sélénure alcalin pour obtenir un rendement satisfaisant. Il se forme toujours une petite quantité de bis(phényl) disélénure. Le sélénium qui n'est pas entré en réaction est facilement récupéré.

Le sélénure de potassium se prépare par fusion d'un mélange de potasse caustique et de sélénium métallique [58].

Bis(p-nitrophényl) sélénure :



Ce corps a été préparé par Backer et Moffit [61] à partir du *p*-chloronitrobenzène et d'une solution alcoolique alcaline de pentasélénure de phosphore et de sélénium. J'ai jugé qu'il était plus simple d'employer du sélénure de potassium. La réaction se fait en deux temps : il se forme d'abord le sel de potassium du *p*-nitrophénylsélénophénol ; ce dernier réagit ensuite sur l'excès de *p*-nitrochlorobenzène pour donner le bis(*p*-nitrophényl) sélénure :



Le sélénure de potassium pouvant exercer une action réductrice analogue à celle du sulfure de sodium :



il est prudent : d'une part de ne pas l'employer en excès et, d'autre part, de laver le produit de la réaction avec de l'eau acidulée afin d'éliminer les produits aminés qui peuvent se former.

J'ai opéré ainsi :

3 mol. de *p*-chloronitrobenzène sont dissoutes à chaud dans 1 litre d'alcool à 96°. On ajoute 0,9 mol. de sélénure de potassium en solution aqueuse à 24 p. 100 de Se et l'on chauffe sept heures à reflux en agitant mécaniquement, car il se forme rapidement deux couches et des cristaux de bis(*p*-nitrophényl) sélénure. On essore, on lave avec de l'alcool puis de l'eau, on purifie ensuite le produit en le broyant dans un mortier avec de l'acide chlorhydrique très dilué pour éliminer le bis(*p*-aminophényl) sélénure qui peut se former ; finalement on fait recristalliser le bis(*p*-nitrophényl) sélénure ainsi obtenu dans de l'acétate d'éthyle, solvant dans lequel il est très peu soluble. On filtre pour récupérer le sélénium qui s'est déposé au cours de la réaction. On peut aussi faire recristalliser dans de l'acide acétique. Dans la solution-mère alcoolique on retrouve l'excès de *p*-chloronitrobenzène. Le rendement est de 55 p. 100, compté à partir du *p*-chloronitrobenzène mis en réaction, et 30 p. 100 à partir du sélénure de potassium.

Pur, ce produit est coloré en jaune. Il fond à 171°.

Bis(p-aminophényl) séléniure :



Ce séléniure avait déjà été obtenu, avant que je commence ce travail, par E. et P. Theobald [62] en réduisant par de l'amalgame d'aluminium et de l'eau un produit de poids moléculaire voisin de 500 et de formule incertaine résultant de l'action de l'acide sélénique sur la N-phényl phénylsulfamide. Peu après la remise de ma note à la Société chimique de France [57], Banks et Hamilton [63] en publiaient la préparation (avec 60 p. 100 de rendement) par désacétylation du dérivé diacétylé correspondant. Je l'ai obtenu avec un rendement oscillant entre 75 et 90 p. 100 en réduisant, soit le bis(p-nitrophényl) sélénoxyde, soit le bis(p-nitrophényl) séléniure, en solution dans l'acide acétique chaud, par une solution chlorhydrique de chlorure stanneux :



Après avoir mélangé la solution acétique de bis(p-nitrophényl) séléniure (1 g. pour 19 c. c.) et la solution chlorhydrique de chlorure stanneux, on chauffe, si c'est nécessaire, sur le bain-marie de façon à avoir une liqueur limpide que l'on abandonne ensuite pendant plusieurs heures à la température du laboratoire en agitant fréquemment. On traite comme d'habitude, c'est-à-dire que l'on ajoute en refroidissant un excès de soude, puis on extrait le bis(p-aminophényl) séléniure avec de l'éther après avoir ajouté une solution aqueuse saturée de sel de Seignette, s'il se produit une émulsion trop tenace.

Pour purifier le bis(p-aminophényl) séléniure, on peut le redissoudre dans de l'acide chlorhydrique dilué, décolorer la solution par du noir végétal et le reprécipiter par addition d'une solution saturée d'acétate de sodium.

Le bis(p-aminophényl) séléniure cristallise en plaquettes incolores. F = 115°.

Bis(p-acétylaminophényl) séléniure :



Banks et Hamilton [63] préparent ce corps en réduisant le bis(p-acétylaminophényl) sélénoxyde par l'hydrogène en présence de nickel de Raney sous 2,67 atm. ; ils obtiennent ainsi

deux formes cristallines différentes, chimiquement identiques, l'une fondant à 176°, l'autre à 216°. Cette dernière forme est aussi celle obtenue par Théobald [62] et par moi-même en acétylant à l'ébullition par un excès d'anhydride acétique le dérivé aminé correspondant mis en suspension dans de l'eau. Recristallisé dans de l'acide acétique dilué, ce séléniure cristallise en plaquettes. Il peut retenir une molécule d'eau de cristallisation (voir p. 97): Le rendement est quantitatif.

Bis(o-nitrophényl) séléniure :



J'ai employé pour préparer ce séléniure le même procédé que celui m'ayant servi à obtenir l'isomère para. Mais avec l'o-chloronitrobenzène, on obtient un mélange de mono- et de di-séléniures, et cela probablement à cause de la rapidité avec laquelle s'oxyde l'o-nitrosélénophénate de potassium qui est le premier produit prenant naissance dans la réaction. (A) (voir p. 39).

J'ai fait des essais en maintenant une atmosphère d'azote dans le ballon où se produit la réaction, mais les résultats ont été exactement les mêmes que ceux obtenus en opérant à l'air libre. Je me suis assuré également que le produit essoré immédiatement après la réaction et avant la cristallisation était bien du diséléniure et non pas de l'o-nitrosélénophénate de potassium qui pourrait s'oxyder au cours des cristallisations. D'ailleurs l'addition d'eau oxygénée à l'eau de lavage du précipité ou aux eaux-mères hydro-alcooliques de la réaction ne provoque pas la précipitation de diséléniure.

Les deux corps sont séparés par recristallisation du mélange, soit dans de l'acétate d'éthyle, soit dans du toluène. Le diséléniure moins soluble cristallise immédiatement. F = 210° [64]. Le monoséléniure ne se dépose dans les eaux-mères qu'après vingt-quatre heures au moins de repos.

Le bis(o-nitrophényl) séléniure se présente en cristaux prismatiques (toluène ou acétate d'éthyle) fondant à 143°. Le rendement total est faible, de l'ordre de 30 p. 100, et l'on obtient environ trois fois plus de diséléniure que de monoséléniure.

Dosage : Calc. p. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2\text{Se}$ PM = 323 Se p. 100, 24,49
Tr., 23,7 et 24,5.

Bis(o-aminophényl) séléniure :



Je l'ai préparé avec 82 p. 100 de rendement par le même procédé que son isomère para. Son point de fusion est de 66°.

Dosage : Calc. p. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}$ PM = 263 Se p. 100, 30,00
Tr., 29,83.

Bis(o-acétylaminophényl) séléniure :



Je l'ai obtenu par la méthode utilisée pour l'isomère para. Prismes obliques (alcool éthylique à 96°) fondant à 148°.

Bis(p-oxyphényl) séléniure :



Keimatsu et Yokota [65] semblent être les premiers à avoir préparé ce corps à l'état de pureté. Ils ont mis au point trois procédés différents.

Ayant observé que le bis(*p*-oxyphényl) diséléniure perd du sélénium lorsqu'on le fait bouillir pendant un certain temps, en solution dans l'acide acétique dilué, j'ai utilisé cette propriété pour préparer le séléniure correspondant. C'est en somme une modification du troisième procédé des auteurs japonais qui opèrent en milieu alcalin. Le rendement est très satisfaisant.

Il suffit par exemple de maintenir à faible ébullition une solution peu concentrée de diséléniure aussi longtemps que du sélénium se dépose (dix à seize heures). On laisse refroidir, on essore le sélénium et on évapore le filtrat à sec dans le vide. Le résidu est constitué par un mélange de bis(*p*-oxyphényl) séléniure, beaucoup plus soluble que le diséléniure dans l'acide acétique, et de diséléniure que l'on élimine de la façon suivante : la totalité du résidu sec est acétylée puis dissoute dans de l'éther et traitée par du zinc et de l'acide sulfurique dilué. Le bis(*p*-oxyphényl) diséléniure est réduit en *p*-acétoxy-sélénophénol qui est éliminé sous forme de sel de plomb, en agitant la solution étherée avec une solution aqueuse d'acétate de plomb.

Le bis(*p*-acétoxyphényl) séléniure ainsi purifié est désacétylé en le chauffant sur le bain-marie avec de la soude diluée jusqu'à dissolution. Le dérivé désacétylé est ensuite recristallisé dans de l'eau. On l'obtient ainsi en minces plaquettes groupées en boules.

Cette substance fond à 144°.

Bis(p-acétoxyphényl) séléniure :



Ce corps se prépare en acétylant par de l'anhydride acétique le dérivé hydroxylé précédent dissous au préalable dans de la pyridine. Il se présente sous l'aspect de plaquettes (alcool absolu) fondant à 94°.

J'ai essayé de préparer directement ce produit par la méthode employée pour obtenir le bis(phényl) séléniure, c'est-à-dire par décomposition du chlorure de *p*-acétoxyphényl diazonium par le séléniure de potassium en solution aqueuse, mais je n'ai obtenu qu'une huile fortement colorée que je ne suis pas parvenu à faire cristalliser.

Bis(p-méthoxyphényl) séléniure :

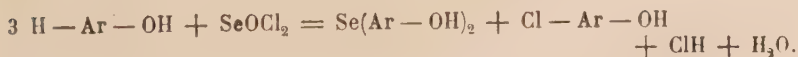


Cette substance a été obtenue en déshalogénant le Se-dichloro bis(*p*-méthoxyphényl) séléniure par traitement avec de la poudre de zinc [66]. La réaction a lieu en milieu chloroformique. Le rendement est de 57 p. 100. Superbes écailles incolores fondant à 56°.

Bis(p-oxy m-carboxyphényl) séléniure :



J'ai obtenu ce corps en appliquant la méthode de Morgan et Burstall [67]. Elle consiste à chauffer progressivement et jusqu'à la température de fusion un mélange d'acide salicylique (3 mol.) et d'oxychlorure de sélénium (1 mol.) :



Lorsque la réaction est terminée, on pulvérise finement la masse obtenue et on extrait avec du benzène, à l'ébullition, l'acide salicylique qui n'a pas réagi ainsi que l'acide chloro-5 salicylique ($F = 166-167^{\circ}$) qui s'est formé. Le bis(*p*-oxy *m*-carboxyphényl) séléniure insoluble dans le benzène, est purifié par des cristallisations répétées dans l'alcool éthylique. Le rendement est de 35 p. 100.

Le séléniure se présente en plaquettes colorées en jaune clair, solubles dans le carbonate de soude et dans l'éther, fondant à 280° .

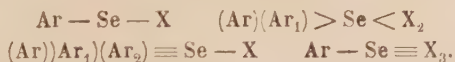
CHAPITRE II

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS AROMATIQUES DU SÉLÉNIUM

Généralités.

Les dérivés halogénés du sélénium ont été relativement très étudiés. Je ne puis, sans sortir du cadre de mon travail, développer ce chapitre trop longuement. Je me contenterai donc de donner un aperçu général de la question.

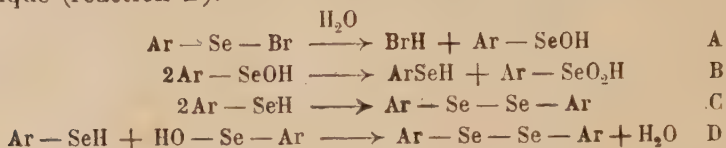
On connaît à l'heure actuelle quatre types de dérivés organiques aromatiques halogénés du sélénium :



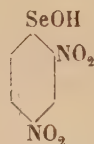
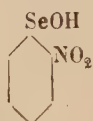
Les dérivés halogénés Ar-Se-X (X étant principalement Cl ou Br) s'obtiennent surtout par action des halogènes sur les aryl-sélénocyanates, sur les sélénophénols, par décomposition des dérivés trihalogénés : $\text{Ar} - \text{Se} \equiv \text{X}_3$ ou encore à partir des disélénures par action du chlorure de thionyle.

Les dérivés de ce type sont plus stables que les dérivés correspondants du soufre ; par réduction ils fournissent des disélénures ; traités par l'eau ou les alcalis ils donnent naissance à des acides de formule générale : $\text{Ar} - \text{SeOH}$ appelés acides sélénéniques (réaction A) dont 2 mol. se condensent souvent immédiatement pour donner 1 mol. d'acide séléninique et 1 mol. de sélénophénol (réaction B). Ce dernier se transforme aussitôt en disélénure, soit par simple condensation sur lui-

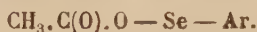
même (réaction C), soit en réagissant sur 1 mol. d'acide sélé-
nénique (réaction D).



Behaghel et Müller [69] ont isolé en 1935 deux de ces acides
séléniéniques que l'on croyait jusqu'à ce jour hypothétiques :



Les dérivés séléno-halogénés $\text{Ar} - \text{Se} - \text{X}$ réagissent avec l'acé-
tate d'argent pour donner des composés de formule :

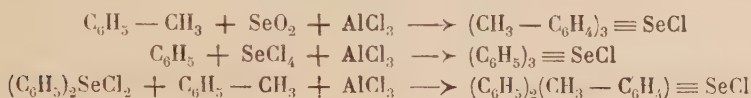


Les Se-dihalogénoséléniures aromatiques $(\text{Ar})(\text{Ar}_1) > \text{Se} < \text{X}_2$
($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I) sont les dérivés halogénés les plus ancienne-
ment connus. Ils s'obtiennent facilement par simple fixation
de deux atomes d'halogène sur les séléniures ; par action des
acides halogénés sur les sélénoxydes, leurs hydrates ou sur les
sélénones ; soit aussi, dans certains cas, par synthèse directe
en mettant à profit la propriété que possède l'oxychlorure de
sélénium, SeOCl_2 , de se condenser avec les éthers de certains
phénols, les esters de l'acide salicylique et des composés du
type de l'acétanilide. Ces condensations se font en solution
chloroformique ou éthérée et l'on obtient des Se-dichloro-
séléniures symétriques. Le sélénium se fixe en para par rapport
à la fonction phénol, éthérifiée ou non, ou par rapport à la
fonction acétylaminée ; des restes tels que $-\text{COOR}$, $-\text{CH}_3$,
ou Br , en position ortho, par rapport à la fonction phénol ou
acétylaminée, n'empêchent pas la condensation ; par contre,
un groupement $-\text{NO}_2$ en cette même position ortho s'oppose
à la réaction (voir [70, 71, 72, 67, 73, 66, 74, 63]).

Les Se-dihalogénoséléniures sont relativement stables, bien

que les atomes d'halogènes réagissent facilement avec les bicarbonates et les carbonates alcalins, les alcalis, l'oxyde d'argent, pour se transformer en sélén oxydes correspondants. L'étude de la réactivité des atomes d'halogène a été faite par Foster [75]. Réduits, ces corps donnent les séléniures correspondants.

Les dérivés du type $(Ar)(Ar_1)(Ar_2) \equiv Se - X$ ($X = Cl$ ou Br) sont ceux que l'on désigne généralement sous le nom de sels de sélénonium. On les prépare par la réaction de Friedel et Craft appliquée à des carbures aromatiques et à SeO_2 , $SeCl_4$ ou aux Se-dihalogénoséléniures :



ou encore par action de l'oxychlorure du sélénium sur certains phénols [67].

Ces dérivés ressemblent aux sels de sulfonium : X y est remplaçable par $-OH$. Lorsque cette substitution est opérée et que Ar , Ar_1 et Ar_2 sont des restes aryliques identiques, ces corps sont des bases fortes et stables.

Enfin les dérivés trihalogénés $Ar - Se \equiv X_3$ ($X = Cl$ ou Br), considérés par certains auteurs comme étant les dérivés trihalogénés des acides ortho-aryl-séléniniques hypothétiques : $Ar - Se \equiv (OH)_3$, dont l'acidité dépend du radical R [76, 75, 77, 78, 16, 79], s'obtiennent par action du chlore ou du brome sur les sélénocyanates, sur les dérivés mono-halogénés $Ar - Se - X$ ou sur les diséléniures et, dans quelques cas, par action des acides halogénés sur les acides aryl-séléniniques.

Ces corps, abandonnés à l'air, sur de l'anhydride phosphorique ou bien par chauffage, se transforment aisément en dérivés mono-halogénés. Chauffés avec de l'eau ou de la soude, ils fournissent des acides aryl-séléniniques.

La préparation des dérivés organiques du sélénium halogénés sur ce métalloïde n'était pas un des buts de mon travail,

mais les synthèses de certains sélénieurs, sélénioxydes ainsi que de l'acide *p*-nitrophényl séléninique, m'ont amené à en préparer quelques-uns comme produits intermédiaires, tels : les Se-dichloro- et dibromo bis(phényl) sélénieurs, le Se-dichloro bis(*p*-nitrophényl) sélénieur, le Se-dichloro bis(*p*-méthoxyphényl) sélénieur, le Se-dichloro bis(*p*-acétylaminophényl) sélénieur, les bromo et tribromo sélénieurs de *p*-nitro phényle.

Les Se-dichloro bis(*p*-nitro ou *p*-acétylaminophényl) sélénieurs n'étaient pas décrits.

Partie expérimentale.

PRÉPARATIONS ET DESCRIPTION DES SUBSTANCES ÉTUDIÉES.

Se-dichloro bis(phényl) sélénieur :



On l'obtient en ajoutant un excès d'acide chlorhydrique concentré à une solution de bis(phényl) sélénieur dans de l'acide nitrique (d. 1,45) (10 c. c. pour 1 g.) refroidie dans un mélange réfrigérant [80, 81].

Produit soluble dans l'eau, l'alcool absolu, l'acétone, l'acide acétique et l'acide chlorhydrique dilué. Insoluble dans le xylène, le toluène, le benzène, l'éther de pétrole, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et l'éther. Le Se-dichloro bis(phényl) sélénieur recrystallise dans l'acétone en aiguilles blanches renfermant 2 mol. d'acétone de cristallisation ($F = 127^\circ$) ; anhydre il fond, en se décomposant, vers 180° .

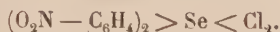
Se-dibromo bis(phényl) sélénieur :



J'ai préparé ce corps en faisant agir à 0° du brome sec (2 atomes) sur le bis(phényl) sélénieur (1 mol.) dissous dans de l'éther anhydre (10 c. c. pour 1 g.) selon la technique de Krafft et Vorster [82]. Le rendement est quantitatif.

Le Se-dibromo bis(phényl) sélénium, recristallisé dans le sulfure de carbone, se présente sous forme d'aiguilles prismatiques colorées en rouge orangé. Il fond à 140° avec décomposition. Ce produit s'altère facilement par ébullition avec de l'eau ou de l'alcool isobutylique par exemple.

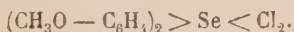
Se-dichloro bis(p-nitrophényl) sélénium :



Il a été obtenu en ajoutant un excès d'acide chlorhydrique concentré, soit à une solution refroidie à 0° de bis(p-nitrophényl) sélénium dans de l'acide nitrique (d. 1,43) (8 c. c. pour 1 g.), soit à une solution obtenue en dissolvant le bis(p-nitrophényl) sélénioxyde dans de l'acide chlorhydrique dilué.

Le Se-dichloro bis(p-nitrophényl) sélénium se sépare immédiatement à l'état solide. Il est peu soluble dans l'acide acétique, même à ébullition, d'où il précipite en formant de jolis prismes rectangulaires fondant, avec décomposition, aux environs de 180°.

Se-dichloro bis(p-méthoxyphényl) sélénium :



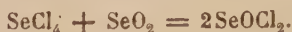
Ce corps a été décrit par Kunckell d'abord [71] et ensuite par Alquist et Nelson [66]. Le procédé de préparation consiste à faire réagir l'oxychlorure de sélénium (1 mol.) sur de l'anisol (2 mol.) fraîchement distillé ; on opère en solution étherée (5 c. c. par gramme d'anisol) :



Le Se-dichloro bis(p-méthoxyphényl) sélénium se sépare peu à peu sous forme de cristaux dont le nombre croît pendant cinq à six jours. Rendement : 84 p. 100.

Recristallisé dans du chloroforme : cristaux prismatiques colorés en jaune clair fondant à 167-168°.

L'oxychlorure de sélénium SeOCl_2 s'obtient facilement en ajoutant de l'anhydride sélénieux (1 mol.) à du tétrachlorure de sélénium (1 mol.) mis en suspension dans du tétrachlorure de carbone (3 c. c. pour 1 g.) [83].



Le tétrachlorure de sélénium SeCl_4 [83], se prépare en attaquant du sélénium mis en suspension dans du tétrachlorure de carbone (10 c. c. pour 1 g.) par un courant de chlore. Le tétrachlorure de sélénium est une poudre blanche, fumant à l'air, hygroscopique. Je l'ai fait réagir tout de suite sur l'anhydride sélénieux.

Le rendement en oxychlorure de sélénium est de 73 p. 100. Calculé à partir du sélénium métallique employé pour préparer le tétrachlorure de sélénium.

Se-dichloro bis(p-acétylaminophényl) séléniure :



J'ai obtenu ce produit par les deux procédés qui m'ont servi à préparer le Se-dichloro bis(p-nitrophényl) séléniure.

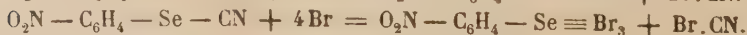
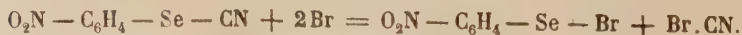
Le Se-dichloro bis(p-acétylaminophényl) séléniure forme des plaquettes incolores groupées en rosaces fondant à 230° avec décomposition. Ce corps est insoluble dans le chloroforme ; il est soluble dans l'acide acétique et dans l'eau.

En employant la technique de Banks et Hamilton [63], c'est-à-dire en abandonnant pendant une semaine une solution d'acétaniline (2 mol.) dans du chloroforme (4 c. c. pour 1 g.), après avoir ajouté de l'oxychlorure de sélénium (1 mol.), on obtient un produit gommeux coloré en vert foncé que l'on n'a jamais réussi à purifier.

Bromo séléniure et tribromo séléniure de p-nitrophényle :



Behaghel et Seibert [78] ont préparé les premiers ces corps. Ils les ont obtenus en soumettant le sélénocyanate de p-nitrophényl à l'action du brome.



Le dérivé monobromé se forme en outre en faisant fondre où en abandonnant dans le vide, sur de la potasse caustique, le dérivé tribromé.

En suivant les indications données dans la publication de ces auteurs [78], j'ai toujours obtenu un mélange des deux dérivés bromés dont la séparation est inutile pour la préparation de l'acide *p*-nitrophénylséléninique.

Le bromo-sélénure de *p*-nitrophényl fond à 92° ; le tribromo-sélénure à 114°.

(J'indique la préparation des *sélénocyanates* dans le chapitre IV relatif aux disélénures.)

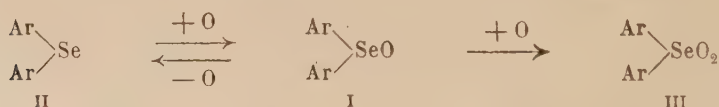
CHAPITRE III

SÉLÉNOXYDES AROMATIQUES

Généralités.

Les travaux effectués sur ces corps sont assez nombreux mais ils sont rarement liés les uns aux autres et souvent peu approfondis en sorte que la constitution et les propriétés de toutes ces substances ne sont pas clairement établies. Une mise au point s'imposait, aussi ai-je repris ici l'étude complète des travaux épars, en les classant et effectuant les vérifications expérimentales nécessaires.

Les sélén oxydes (I) peuvent être considérés comme étant les produits d'oxydation intermédiaires entre les sélén iures (II) et les sélén ones (III) ; ils donnent en effet les premiers par



réduction et sont susceptibles de fournir les seconds par oxydation.

Certains de ces corps existent sous la forme anhydre (I) et d'autres à l'état hydraté ; lorsque la première substance répondant à cette dernière forme fut isolée, les auteurs, sans s'appuyer sur aucun fait expérimental, la considérèrent comme un sélén o-di hydroxyde (IV). Par la suite cette formule fut adoptée sans discussion et pendant de nombreuses années



on a ignoré si cette forme hydratée ne devait pas s'écrire sous la forme V.

Le premier sélén oxyde obtenu, le bis(phényl) sélén oxyde, préparé par Krafft et Vorster en 1893 [82] par action de la soude sur le dérivé Se-dichloré correspondant, répond d'après son analyse à la forme anhydre (I) lorsqu'il est sec. Ce corps abandonné à l'air s'hydrate jusqu'à ce qu'il ait absorbé environ une molécule d'eau, qu'il perd lorsqu'on le maintient dans le vide sur de l'acide sulfurique par exemple. Le produit anhydre fond à 112°, le produit hydraté à 80°.

Deux ans après la préparation du bis(phényl) sélén oxyde, Kunckell et Michaelis [71] obtinrent, par le même procédé, les produits dérivant de l'anisol et du phénétol. Ce sont des corps stables fondant respectivement à 137° et 145°. En se basant sur leur mode de préparation et sur leurs analyses, ces auteurs leur attribuèrent des formules de sélé nodihydroxydes (IV). De plus, Kunckell et Michaelis, comme Krafft d'ailleurs, ont remarqué que ces corps étaient doués de propriétés basiques : traités à froid par de l'acide chlorhydrique, par exemple, ils redonnent, tous, les dérivés halogénés initiaux.

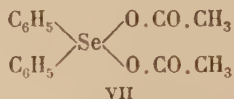
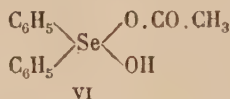
Depuis cette époque on a obtenu des sélén oxydes qui se sont révélés, après analyse, comme ayant soit la forme anhydre, soit la forme hydratée. Les premiers ont été préparés : 1° par action du bicarbonate, du carbonate, de l'hydroxyde de sodium sur les dérivés di-halogénés des sélé niures ; 2° par oxydation des sélé niures ; 3° en traitant des dérivés aromatiques par l'anhydride sélé nieux [84, 81]. Les seconds, à notre connaissance, ont été obtenus uniquement par la première des méthodes ci-dessus, à part une exception pour l'un d'entre eux préparé en 1928 par Gaithwaite et ses collaborateurs [85], en traitant le (*p*-acétylaminophényl) (phényl) sélé niure, dissous dans de l'acide acétique, par de l'eau oxygénée à 100 volumes.

En étudiant ce dernier corps, donc en 1928, Gaithwaite et ses collaborateurs constatèrent qu'il perdait une molécule d'eau lorsqu'on le maintenait pendant vingt minutes sous 20 mm. de pression à 120-130°. Le point de fusion est de 147-148° pour le dérivé initial et de 144-146° pour le sélén oxyde.

Plus tard, en 1931, Arbusow [86] a obtenu, en faisant réagir

sur le bis(phényl) sélénure une solution de peroxyde d'acétyle diluée dans l'éther ou dans l'acide acétique, un corps auquel il attribue la formule VI, qui est celle du mono-acétate du bis(phényl) sélénodihydroxyde. Cette substance a été également isolée par Foster en 1935 [75] en faisant réagir, à chaud, l'anhydride acétique sur le bis(phényl) sélénoxyde, ou encore en traitant par de l'acétate d'argent le Se-dibromo ou dichloro-sélénure.

A propos de l'action de l'acétate d'argent sur les halogéno-séléniures, Foster fait remarquer que cette réaction nécessite la présence d'une molécule d'eau. Or, comme il a pris toutes les précautions nécessaires pour opérer en milieu anhydre, il suppose que cette molécule d'eau est apportée soit par les solvants, soit par l'air au cours des manipulations.



Le produit VI, abandonné dans une atmosphère saturée d'anhydride acétique, se transforme en un autre corps possédant la formule VII. Ces deux substances sont fragiles, elles se décomposent quand on les abandonne dans le vide. Le mono-acétate fond à 82°, le diacétate à 132° environ. Foster, en remplaçant le bis(phényl) sélénoxyde par des produits considérés comme étant des sélénodihydroxydes : le bis(*p*-éthoxy phényl) sélénodihydroxyde et le bis(*p*-tolyl) sélénodihydroxyde, isole directement les diacétates.

On a obtenu de même des produits d'addition cristallisés, molécule à molécule, de plusieurs sélénoxydes avec l'acide nitrique.

En tenant compte de ces résultats il semble donc bien que la forme sélénodihydroxyde (IV) soit une forme réelle pour certains de ces corps. Cette forme doit être considérée comme basique (*) et les produits de réaction de l'anhydride acétique avec les sélénoxydes ou les sélénodihydroxydes doivent être représentés par des formules développées de sels organiques (VI et VII).

(*) Ces corps, comme nous l'avons constaté, sont insolubles dans les alcalis.

Les sélén oxydes et sélénodihydroxydes se comportent, dans certaines conditions, comme des oxydants. Tous les corps de cette famille que j'ai étudiés oxydent l'iodure de potassium en milieu aqueux avec dégagement d'iode, et formation probable du dérivé Se-di-iodé, lorsqu'on ajoute un acide faible (acétique, isobutyrique ou même borique). L'intensité de la réaction colorée est fonction de la quantité d'acide ajoutée.

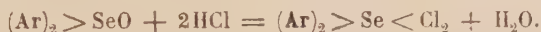
C'est cette propriété qui m'a permis, après analyse, d'attribuer les formules VIII et IX à deux échantillons de bis(*p*-acétylaminophényl) séléno-dihydroxyde. Le premier, en effet, n'oxyde pas l'iodure de potassium sans addition d'acide tandis que le second, qui en renferme déjà dans sa molécule, l'oxyde directement.

La nécessité de la présence d'un acide s'explique très bien car la réaction réversible suivante se produit certainement :

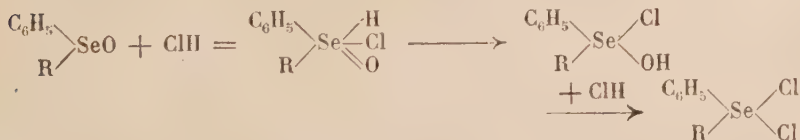


L'équilibre en est déplacé vers la droite par addition d'acide.

Si la mise en évidence de l'existence de sels des séléno-dihydroxydes ne semblait pas suffisante pour expliquer l'action de l'acide chlorhydrique sur ces corps, leur propriété oxydante pourrait y suppléer. La réaction s'écrirait :



Dans aucun cas il ne me semble nécessaire d'adopter la suggestion de Foster et Brown [87] selon laquelle il y aurait d'abord fixation d'une molécule d'acide chlorhydrique sur le sélén oxyde, ensuite réarrangement de la molécule, et finalement action d'une nouvelle molécule d'acide chlorhydrique sur le corps ainsi formé, tout cela d'après le schéma :



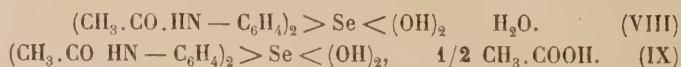
J'ai constaté également que la bis(phényl) sélénone n'oxyde pas

l'iode de potassium dans les conditions données, pas plus d'ailleurs que le bis(*p*-nitrophényl) sulfoxyde ou la bis(*p*-nitrophényl) sulfone.

Le fait que certains sélén oxydes se présentent sous la forme anhydre (I) et d'autres sous la forme hydratée (IV) doit naturellement dépendre uniquement de leur structure — donc de la nature des radicaux Ar- liés au sélénium. Au cours de mes recherches j'ai eu l'occasion de vérifier que le mode de préparation n'exerçait aucune influence sur la constitution de ces corps. J'ai constaté en effet qu'en traitant un Se-di-halogéno-séléniure quelconque par le carbonate ou l'hydroxyde de sodium, ou qu'en oxydant le séléniure correspondant par n'importe quel procédé, le produit que l'on obtient a toujours une seule forme : sélén oxyde ou sélén o-dihydroxyde — la même, quel que soit son mode de préparation, mais qui peut varier suivant la nature des radicaux liés au sélénium. J'ai obtenu, par exemple, l'un de ces corps uniquement sous la forme sélén oxyde : le bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde, et deux autres uniquement sous la forme sélén o-dihydroxyde : les bis(*p*-méthoxy et *p*-acétylaminophényl) sélén o-dihydroxydes.

Le bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde cristallise avec 1,5 mol. d'acide acétique qu'il perd déjà lorsqu'on le maintient à l'étuve à 90°.

La préparation du bis(*p*-acétylaminophényl) sélén o-dihydroxyde m'a apporté la confirmation que la forme sélén o-dihydroxyde est bien définie ; j'ai en effet isolé ce corps cristallisé indifféremment avec une molécule d'eau (VIII) ou 1/2 molécule d'acide acétique (IX) :



Le produit VIII perd son eau de cristallisation sans s'altérer lorsqu'on le maintient à l'étuve à 85° pendant quelques heures ; la substance IX ne perd pas l'acide acétique dans les mêmes conditions.

Des trois sélén oxydes ou sélén o-dihydroxydes dont je viens de parler, seul le bis(*p*-méthoxyphényl) sélén o-dihydroxyde était décrit avant que j'entreprisse ce travail. En août 1939, j'ai publié la préparation du bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde ;

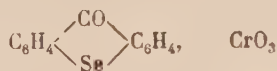
l'étude du bis(*p*-acétylaminophényl) séléno-dihydroxyde n'étant pas terminée, je ne l'ai pas incluse dans ma publication. Depuis, deux auteurs américains, Banks et Hamilton [63] ont obtenu cette dernière substance ; ils en donnent la formule correspondant au produit ne retenant pas de solvant de cristallisation et un point de fusion (223°) très différent de celui que je trouve pour ce corps (280°).

A part ces trois substances, j'ai obtenu le bis(phényl) sélén oxyde en appliquant les mêmes méthodes (oxydation des séléniures et traitement des dérivés Se-dihalogénés par l'hydroxyde de sodium).

Au cours de ces préparations, j'ai constaté qu'en oxydant le bis(phényl) séléniure et le bis(*p*-nitrophényl) séléniure par le mélange sulfochromique, le premier produit qui se sépare lorsqu'on verse, après réaction, le mélange dans l'eau, est une sorte de complexe formé par le sélén oxyde et l'acide chromique. J'en ai retiré le sélén oxyde, soit en passant par l'intermédiaire du dérivé Se-dichloré (traitements successifs par l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium), soit en éliminant l'acide chromique sous forme de chromate de sodium.

Lorsque le complexe avec l'acide chromique a été isolé, une nouvelle dilution des eaux-mères par un grand volume d'eau amène la précipitation unique du bis(aryl) sélén oxyde.

Lesser et Weiss [59] ont observé un fait analogue en essayant d'oxyder, en solution acétique également, la sélénoxanthone par l'acide chromique. Ils obtiennent un produit d'addition qui, après analyse, répond à la formule :



Partie expérimentale.

PRÉPARATIONS ET DESCRIPTION DES SUBSTANCES ÉTUDIÉES.

J'ai obtenu les sélén oxydes et les sélén o-dihydroxydes par plusieurs procédés et dans certains cas en appliquant plusieurs fois la même méthode mais en faisant varier les conditions

expérimentales. Je voulais, en effet, d'une part me rendre compte — ainsi que je l'ai exposé — de l'influence que pouvait exercer le mode de préparation sur la structure de ces corps (voir p. 56) et d'autre part, comme nous le verrons par la suite (chapitre VI), essayer d'obtenir certaines sélénone par oxydation des séléniures, des sélénoxydes ou séléno-dihydroxydes correspondants.

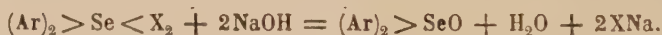
Je décrirai une fois pour toutes, dans le présent chapitre, les méthodes de synthèse que j'ai utilisées et mises au point ; j'indiquerai de même succinctement tous les essais d'oxydation des séléniures que j'ai effectués et qui m'ont fourni uniquement des sélénoxydes ou des séléno-dihydroxydes.

Dans la description des méthodes de préparation, le terme « sélénoxyde » sera employé indistinctement pour désigner la forme anhydre (I) ou la forme hydratée (IV).

MÉTHODES DE PRÉPARATION DES BIS(ARYL) SÉLÉNOXYDES.

A. — *En partant des Se-dihalogéno bis(aryl) séléniures.*

Le procédé habituel consiste à faire réagir l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de sodium sur le dérivé di-halogéné :



Si l'on emploie l'hydroxyde de sodium, il faut éviter une trop grande élévation de la température afin d'empêcher la formation de séléniure.

On broie finement le Se-dihalogéno aryl séléniure dans un grand excès de soude (vingt à vingt-cinq fois son poids), environ N, en refroidissant dans un mélange réfrigérant. On laisse reprendre la température ambiante, puis on termine la réaction en portant quelques minutes sur le bain-marie bouillant. Le bis(aryl) sélénoxyde peut être, soit soluble et la solution est limpide, soit insoluble et se trouver sous la forme d'une huile que l'on émulsionne alors par agitation. Dans ce dernier cas le sélénoxyde se solidifie ou même cristallise par refroidissement. On laisse refroidir. On essore le bis(aryl) sélénoxyde s'il est insoluble ; s'il est très soluble ou partiellement soluble, on le précipite en ajoutant à la solution alcaline un excès de lessive de soude. On sèche le bis(aryl) sélénoxyde et on le fait cristalliser dans un solvant approprié.

B. — Oxydation des bis(aryl) séléniures.

Par l'eau oxygénée :



On dissout le bis(aryl) séléniure (1/100 de mol.) dans la quantité minimum nécessaire d'acide acétique. On ajoute la quantité calculée + 10 p. 100 d'eau oxygénée (14 c. c. à 9,5 vol.). S'assurer que la solution est limpide, sinon rajouter de l'acide acétique. On agite mécaniquement si possible pendant une heure environ, puis on abandonne cinq jours en agitant encore fréquemment à la main. On dilue la solution avec 3 vol. d'eau. S'il se forme un précipité immédiatement et même après plusieurs jours, on l'essore, on le lave et sèche. Il peut être constitué, soit par de la matière première que l'on récupère, soit par le sélénoxyde cherché. S'il n'y a pas de précipité, c'est que le sélénoxyde est soluble dans l'acide acétique dilué ; on l'extrait alors avec un solvant : du chloroforme par exemple. On sèche la solution chloroformique sur du chlorure de calcium ; on filtre et distille le chloroforme. On fait recristalliser le bis(aryl) sélénoxyde.

Si le bis(aryl) séléniure est insoluble ou trop peu soluble dans l'acide acétique, on peut remplacer ce solvant par de l'acétone. Lorsque la réaction est terminée, il n'y a alors qu'à évaporer sur le bain-marie et faire recristalliser comme d'habitude.

Par un mélange sulfochromique :



J'ai employé un mélange sulfochromique avec lequel on oxyde à froid les sulfures en sulfones.

Préparation du mélange sulfochromique. — On dissout 98 g. de bichromate de potassium dans 1 litre d'eau. On ajoute ensuite, avec précaution en refroidissant sous un courant d'eau, 914 c. c. d'acide sulfurique à 66 Bé. Lorsque le mélange est revenu à la température ambiante, on ajuste son volume à 2.090 c. c.

La totalité de ce mélange (2.090 c. c.) est capable de libérer, d'après la réaction donnée, 1 atome d'oxygène.

Technique de l'oxydation. — On dissout le bis(aryl) séléniure dans environ dix fois son poids d'acide acétique cristallisable en chauffant à l'ébullition. Lorsque la dissolution est complète, on ajoute, en agitant sans refroidir et en une fois, la quantité voulue du mélange sulfochromique. Il ne se produit pas d'élévation notable de température. On agite quinze à trente minutes à la main. Le mélange en réaction se colore en vert. On chauffe, suivant les cas, sur le bain-marie. On abandonne ensuite de deux à vingt-quatre heures à la glacière. Au bout de ce temps l'oxydation est terminée. On coule le mélange en réaction

dans quatre fois environ son volume d'eau glacée, en agitant. On essore (= *produit A*) et lave avec de l'eau. On dilue à nouveau la solution-mère avec trois fois son volume d'eau ou plus, et on l'abandonne plusieurs jours. Généralement un nouveau précipité se forme : on l'essore et lave avec de l'eau (= *produit B*).

Avec le bis(phényl) séléniure et le bis(*p*-nitrophényl) séléniure, le produit *A* est insoluble dans les solvants usuels des sélénoxydes ; il ne fond pas ; il renferme de l'acide chromique avec lequel il forme une sorte de complexe.

On peut éliminer l'acide chromique de deux façons :

1° En broyant le produit dans un mortier avec de la soude 2 à 3 N, en essorant et en faisant ensuite des clersages avec de l'eau ;

2° En traitant le produit, dans un mortier, avec de l'acide chlorhydrique. On essore le Se-dichloro bis(aryl) séléniure dans lequel se transforme naturellement le produit oxydé, et on le traite par de l'hydroxyde de sodium (p. 58).

En traitant le produit *A* par l'une ou l'autre de ces deux méthodes, on trouve toujours un seul et même corps : le sélénoxyde, quelles que soient les quantités de mélange sulfochromique employées.

Lorsque dans les eaux-mères très diluées il se forme un précipité (= *produit B*), celui-ci ne renferme pas d'acide chromique ; c'est du bis(aryl) sélénoxyde pour ainsi dire pur.

Par le bichromate de potassium en solution dans l'acide acétique :



98 g. de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$ libèrent 1 atome (16 g.) d'oxygène.

On dissout la quantité voulue de bichromate de potassium dans dix-huit fois son poids d'une solution formée d'un volume d'eau et de 5 volumes d'acide acétique cristallisable ; puis en maintenant la température de la solution aux environs de 70° en chauffant sur le bain-marie, on ajoute, en agitant, le bis(aryl) séléniure finement pulvérisé et par petites portions. Lorsque l'addition est terminée, on abandonne quelques heures et on traite comme pour les oxydations par le mélange sulfo-chromique.

J'ai appliqué ce procédé d'oxydation au bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure. Le bis(*p*-acétylaminophényl) séléno-dihydroxyde obtenu ne renfermait pas de chrome sous une forme ou sous une autre.

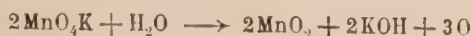
Par le permanganate de potassium.

Suivant la réaction du milieu, le permanganate se comporte de différentes façons :

En milieu alcalin :



En milieu neutre (en maintenant la neutralité par addition de sulfate de magnésie) :



En milieu acide :



Suivant la solubilité des produits entrant en réaction, j'ai choisi l'une ou l'autre des techniques ci-dessous :

En présence d'acétone. — On dissout le bis(aryl) — séléniure ou — sélénoxyde dans les quantités nécessaires d'acétone. On chauffe à ébullition sur le bain-marie et on ajoute, par petites fractions, la quantité voulue de permanganate finement pulvérisé ou dissous dans une solution hydro-acétonique (1 partie de permanganate, 6 parties d'eau, 28 parties d'acétone). On maintient l'ébullition jusqu'à ce que la coloration violette due au permanganate ait complètement disparu. Si on emploie un très grand excès de permanganate, on décompose ce qui en reste après cinq à six heures d'ébullition par addition d'alcool éthylique. On laisse reposer quelques heures. On essore le précipité d'oxydes de manganèse ; on l'extrait à chaud par de l'alcool éthylique ou méthyllique, du xylène ou tout autre solvant. On distille l'acétone et les solvants de l'extraction et on fait recristalliser les produits restants, qui sont constitués par les produits d'oxydation, dans un solvant approprié.

On peut aussi, dans certains cas, extraire le précipité d'oxydes de manganèse par de l'acide acétique à 50 p. 100 et à ébullition. On essore à chaud. On dilue le filtrat avec un égal volume d'eau. On filtre les dérivés du manganèse ; on dilue encore et essore le bis(aryl) sélénoxyde ou la bis(aryl) sélénone si l'un ou l'autre précipite. Dans le cas contraire, on évapore à sec dans le vide. On fait recristalliser.

En solution aqueuse. — Lorsque le bis(aryl) sélénoxyde ou séléniure est soluble dans l'eau, on opère comme dans le cas précédent, mais en remplaçant l'acétone par de l'eau. Dans ce cas, le produit d'oxydation se trouve mélangé aux oxydes de manganèse. On extrait à ébullition à reflux par un solvant et on fait recristalliser.

En présence d'acide acétique. — On dissout le bis(aryl) séléniure dans de l'acide acétique. On maintient la solution sur le bain-marie bouillant et on y projette, par petites fractions et en agitant, le permanganate finement pulvérisé. Lorsque ce dernier a été complètement ajouté, on maintient encore une heure environ sur le bain-marie et on abandonne ensuite deux heures à la température du laboratoire. On dilue de huit à dix fois avec de l'eau. On porte à l'ébullition. On essore les dérivés du manganèse. Par refroidissement le filtrat laisse presque toujours le bis(aryl) sélénoxyde cristalliser. On l'essore et on concentre ensuite la solution dans le vide jusqu'à un très petit volume, puis on dilue à nouveau. On reprend les oxydes de manganèse à ébullition à reflux par un solvant, comme dans les cas précédents.

Oxydation avec addition de potasse. — J'ai fait aussi quelques oxydations par le permanganate en milieu alcalin en présence d'acétone. J'ai suivi exactement la même technique que celle que j'ai indiquée ci-dessus (p. 61), mais après avoir ajouté tout le permanganate j'ai fait tomber goutte à goutte dans le mélange en réaction une solution aqueuse de potasse à 20 p. 100 à raison de 25 ou 50 g. de potasse pour 100 g. de permanganate.

Bis(phényl) sélénoxyde :



J'ai préparé ce corps [82] en traitant par de la soude les Se-dichloro- et Se-dibromo-bis(phényl) séléniures. Je l'ai également obtenu comme unique produit en oxydant le bis(phényl) séléniure dissous dans l'acide acétique par un mélange sulfochromique en excès (4,7 fois la quantité théorique). Le rendement est de 70 à 80 p. 100.

Bâtonnets larges, incolores (benzène). Produit soluble dans l'eau, hygroscopique fondant à 112° après un séjour prolongé dans le vide sur de l'acide sulfurique et aux environs de 80° après avoir été abandonné à l'air.

Le bis(phényl) sélénoxyde que j'ai obtenu en partant du Se-dibromo bis(phényl) séléniure est toujours plus pur que celui préparé à partir du Se-dichloro bis(phényl) séléniure.

Bis(p-méthoxyphényl) sélénodihydroxyde :



J'ai obtenu ce sélénodihydroxyde avec 95 p. 100 de rendement en oxydant le bis(p-méthoxyphényl) séléniure, en solution dans l'acide acétique, par de l'eau oxygénée, et aussi en traitant le Se-dichloro bis(p-méthoxyphényl) séléniure par du bicarbonate de sodium. Par ce dernier procédé, employé par Alquist et Nelson [66] le rendement est de 80 p. 100 environ. Kunckell utilisait la soude ou l'oxyde d'argent humide.

Lorsqu'on oxyde par de l'eau oxygénée le séléniure dissous dans de l'acide acétique, il est prudent de faire la réaction dans l'obscurité, car j'ai observé que le bis(p-méthoxyphényl) séléniure, abandonné à la lumière en solution dans l'éther ou l'acide acétique pendant plusieurs jours, se décompose en partie. La solution devient rose et renferme du sélénium rouge colloïdal.

Bis(p-nitrophényl) sélén oxyde :

Ce corps s'obtient en traitant le Se-dichloro bis(*p*-nitrophényl) séléniure par la soude, et aussi, comme unique produit, par oxydation du bis(*p*-nitrophényl) séléniure par l'eau oxygénée, le permanganate, le mélange sulfochromique.

Essais effectués en suivant les indications données dans les méthodes générales (voir ci-dessus, p. 58). — Traitement par la soude du Se-dichloro bis(*p*-nitrophényl) séléniure obtenu en traitant à 0° le bis(*p*-nitrophényl) séléniure dissous dans l'acide nitrique par l'acide chlorhydrique concentré.

Oxydation du bis(*p*-nitrophényl) séléniure :

1° Par l'eau oxygénée : a) (1 mol. + 10 p. 100 en milieu acétonique). Après cinq jours on récupère encore de la matière première ; b) (excès de 170 p. 100 par rapport à la quantité calculée pour apporter 1 atome d'oxygène, en milieu acétique). Rendement quantitatif.

2° Par le mélange sulfochromique en solution acétique. 3 essais avec respectivement 25 p. 100, 70 p. 100 et 150 p. 100 d'excès de mélange sulfochromique calculé sur la quantité nécessaire pour apporter 2 atomes d'oxygène. Dans tous les cas les premières fractions de sélén oxyde précipité renferment de l'acide chromique (fraction A). La dernière fraction obtenue en diluant beaucoup les eaux-mères (fraction B) est du bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde pur. Rendement : 70 à 80 p. 100.

3° Par le permanganate de potassium en excès et l'hydroxyde de potassium. Excès de permanganate : 200 p. 100 sur la quantité calculée pour apporter 2 atomes d'oxygène. Poids de l'hydroxyde de potassium : 25 p. 100 du poids du permanganate. Après six heures d'ébullition à reflux il reste encore du permanganate. On récupère de la matière première et on obtient du sélén oxyde.

Le bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde est très peu soluble dans l'eau, le benzène, l'acétate d'éthyle ; très soluble dans l'acide acétique. En suspension aqueuse il oxyde l'iodure de potassium, si l'on ajoute une trace d'un acide faible tel que les acides borique, acétique ou isobutyrique.

Le bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde, recristallisé dans l'eau, le benzène ou l'acétate d'éthyle, forme de superbes prismes anhydres. $F = 206^\circ$ (petit tube et projection).

Dosage : Calc. p. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_2\text{Se}$ PM = 339 N p. 100, 8,25
Tr., 8,25 et 8,13.

Recristallisé dans l'acide acétique dilué, il se présente sous

forme de magnifiques aiguilles prismatiques réfringentes retenant 1,5 mol. d'acide acétique. Pulvérisé et chauffé dans un petit tube, ce corps perd progressivement son solvant de cristallisation sans fondre avant qu'il ait atteint la température de fusion du produit anhydre. Projeté sur le bloc Maquenne, il perd son solvant de cristallisation vers 150°. Se resolidifie à nouveau immédiatement et ainsi, anhydre, il refond à 206°.

Dosage : Calc. p. $C_{45}H_{14}O_8N_2Se$ PM = 429 N p. 100, 6,52
Se p. 100, 18,41 Tr. N p. 100, 6,49 et 6,44 Se p. 100, 18,17.

Le bis(*p*-nitrophényl)¹⁾ sélén oxyde recristallisé dans l'acide acétique dilué peut être obtenu anhydre en le faisant recristalliser à nouveau deux à trois fois dans du benzène ou de l'acétate d'éthyle, ou encore en le maintenant pendant quelques heures à l'étuve à 90°.

Dosage. Perte de poids à l'étuve à 90° du bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde recristallisé dans l'acide acétique dilué : Calc., 20,979 p. 100; Tr., 20,915 p. 100.

Bis(p-acétylamino-phényl) sélénio-dihydroxyde :



Banks et Hamilton ont obtenu le bis(*p*-acétylamino-phényl) sélénio-dihydroxyde par action du carbonate de sodium sur le produit résultant de l'action de l'oxychlorure de sélénium sur l'acétaniline (voir p. 65). Ces auteurs donnent comme point de fusion de ce corps : 223°.

Personnellement j'ai obtenu cette substance, soit en traitant le Se-dichloro bis(*p*-acétylamino-phényl) sélénure par l'hydroxyde de sodium, soit en oxydant le bis(*p*-acétylamino-phényl) sélénure en solution dans l'acide acétique, par l'eau oxygénée ou le bichromate de potassium ; en solution dans l'acide acétique ou l'acétone par le permanganate de potassium.

A. Essais effectués en suivant les indications données dans les méthodes générales (p. 58). — Traitement par la soude du Se-dichloro bis(*p*-acétylamino-phényl) sélénure obtenu lui-même en traitant à 0° le bis(*p*-acétylamino-phényl) sélénure dissous dans l'acide nitrique par de l'acide chlorhydrique concentré.

Oxydation du bis(*p*-acétylamino-phényl) sélénure en solution dans l'acide acétique :

1° Par l'eau oxygénée (1 mol. + 10 p. 100). Rendement : 75 p. 100.

2° Par le bichromate de potassium (excès 100 p. 100 sur la quantité calculée pour apporter 2 atomes d'oxygène), à la température du bain-marie bouillant.

3° Par le permanganate de potassium — 3 essais avec respectivement : 30 p. 100, 100 p. 100 et 450 p. 100 d'excès de permanganate calculé sur la quantité nécessaire pour apporter 2 atomes d'oxygène. Température du bain-marie à ébullition. Rendements : dans le premier essai, 75 p. 100 ; dans le second, 70 p. 100 ; dans le troisième, l'excès de permanganate est trop considérable, le produit obtenu est uniquement du bis(*p*-acétylaminophényl) sélénodihydroxyde, mais les rendements sont mauvais malgré des extractions répétées des oxydes de manganèse par l'acide acétique.

En soumettant le bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure à l'action du mélange sulfochromique, j'ai, sans chauffer, récupéré la matière première et, en chauffant quelques minutes sur le bain-marie bouillant, obtenu du bis(*p*-aminophényl) séléniure.

B. Préparation du bis(*p*-acétylaminophényl) sélénodihydroxyde en suivant les indications de Banks et Hamilton [63]. — Le dérivé Sedichloré ne peut être isolé à l'état de pureté, il forme une pâte véritable que l'on traite telle quelle par le bicarbonate de sodium. Le produit insoluble dans le bicarbonate de sodium est repris par de l'alcool à ébullition ; la fraction qui ne s'y dissout pas est cristallisée dans de l'acide acétique dilué (à 75 p. 100 environ) ; on en retire le bis(*p*-acétylaminophényl) sélénodihydroxyde. En décolorant, puis en diluant la solution alcoolique, on précipite une petite quantité de bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure qui, recristallisé dans de l'acide acétique dilué à 50 p. 100, se présente sous la forme de paillettes légèrement colorées en violet retenant une molécule d'eau de cristallisation qu'il perd à l'étuve à 90°.

Le bis(*p*-acétylaminophényl) sélénodihydroxyde obtenu par les procédés ci-dessus et recristallisé dans de l'acide acétique dilué (à 75 p. 100, par exemple), est un produit incolore qui semble retenir indifféremment 1 molécule d'eau ou 1/2 molécule d'acide acétique de cristallisation.

Avec 1/2 mol. d'acide acétique de cristallisation, il forme des plaquettes rectangulaires. Chauffé dans un petit tube, il se décompose à partir de 220° environ. Projeté sur le bloc Maquenne il fond en perdant l'acide acétique vers 230°, se solidifie à nouveau immédiatement et se décompose après un certain temps. Son point de fusion instantané est situé à 280° (c'est le point de fusion du bis(*p*-acétylaminophényl) sélénodihydroxyde anhydre).

Dosage : Calc. p. $C_{17}H_{20}O_5N_2Se$ PM = 441 N p. 100, 6,81
Tr., 6,72 et 6,77.

L'acide acétique n'est pas éliminé lorsque le produit est maintenu pendant quatre heures à 85°. (Si on chauffe plus longtemps ou plus haut le corps semble s'altérer ; il se colore.)

Dosage (après quatre heures à 85°) : N p. 100 Tr., 6,80.

Avec 1 mol d'eau il forme de longues aiguilles, enchevêtrées et très fines (cheveux).

Chauffé dans un petit tube de verre, il se décompose à partir de 210-220°. Projeté sur le bloc Maquenne, il fond instantanément à 280°. On ne peut pas se rendre compte du moment où s'élimine l'eau de cristallisation, alors que le départ de l'acide acétique est très visible lorsque c'est ce solvant qui est retenu par la molécule.

Dosage : Calc. p. $C_{16}H_{20}O_5N_2Se$; PM = 339 ; N p. 100, 7,017 ; Tr. (pour un produit obtenu à partir du dérivé Se-dichloré), 7,069 et 7,040 ; Tr. (pour un produit obtenu en oxydant le séléniure par l'eau oxygénée), 7,096 et 7,075.

La molécule d'eau est éliminée lorsque le produit est maintenu pendant quatre heures à 85° par exemple.

Le bis(*p*-acétylaminophényl) séléno-dihydroxyde anhydre fond à 280° (bloc Maquenne).

Dosage : Calc. p. $C_{16}H_{18}O_4N_2Se$. PM = 381 N p. 100, 7,349
Tr. N. p. 100, 7,298.

Les produits anhydres ou retenant de l'eau de cristallisation n'oxydent pas l'iodure de potassium en solution aqueuse sans addition d'acide faible (acides acétique, borique ou isobutyrique). Les produits contenant de l'acide acétique oxydent l'iodure de potassium sans addition d'acide faible

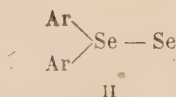
CHAPITRE IV

Di-SÉLÉNIURES AROMATIQUES SYMÉTRIQUES



Généralités.

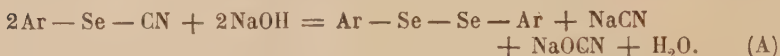
Les di-séléniures (I) sont, avec les séléniures, les dérivés les plus nombreux et aussi les mieux connus du sélénium. On les rencontre en effet très souvent dans les différentes synthèses, soit comme matières premières, soit comme produits secondaires des réactions, par suite de la facilité avec laquelle ils se forment :



Les di-séléniures (I) sont isomères des produits de formule générale II dont Lœvenich, Fremdling et Föhr [88] ont probablement obtenu un représentant en condensant le bis(β-naphtyl) séléniure avec le sélénium. En appliquant cette méthode au bis(phényl) séléniure, Krafft et Lyons [89] ont obtenu le bis(phényl) di-séléniure de formule I. Les propriétés de ces deux isomères, et notamment les produits qu'ils fournissent par réduction ou dissociation, permettent de les différencier, dans tous les cas, aisément et sûrement.

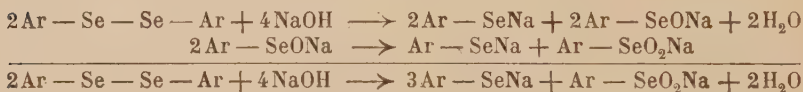
Les di-séléniures (I) se préparent couramment : par oxydation des aryl-sélénophénols ou de leurs sels, au moyen de l'air, de l'eau oxygénée, du chlorure ferrique ou même du ferri-

cyanure de potassium, par condensation de certains dérivés halogénés avec des polysélénures. En réduisant les dérivés mono-halogénés du type $\text{Ar} - \text{Se} - \text{X}$, au moyen de la poudre de zinc par exemple. On les obtient encore en décomposant soit les diazoïques par des polysélénures, soit les aryl-sélé-nocyanates par la soude, la potasse, le méthylate de sodium, l'ammoniaque et quelquefois l'acétate ou le carbonate de sodium. D'après Behaghel et Rollmann [90] cette réaction aurait lieu d'après l'équation :



Certains disélénures étant plus ou moins facilement dissociés par un excès de soude ou de potasse, ces bases ne doivent être employées qu'avec prudence. Il vaut mieux utiliser une solution hydro-alcoolique d'ammoniaque [90].

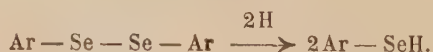
D'après Behaghel et Seibert [77] cette dissociation peut être représentée par le schéma :



A part la plus ou moins grande facilité avec laquelle certains di-sélénures sont dissociés par les alcalis, ces corps possèdent deux propriétés principales :

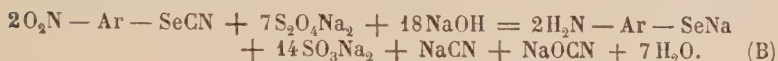
Ils ont tous à un degré plus ou moins marqué, suivant la nature du reste arylique, tendance à perdre du sélénium pour se transformer en mono-sélénure, soit par distillation du produit même dans le vide, soit aussi par ébullition prolongée d'une solution de di-sélénure neutre, alcaline ou acide.

Ils donnent tous des sélé-nophénols par réduction :



A part le bis(*p*-aminophényl) di-sélénure, que j'ai décrit en 1940 [57], tous les di-sélénures que j'ai préparés : le bis(phényl) di-sélénure, les trois isomères du bis(aminophényl) di-sélénure, le bis(*p*-oxyphényl) di-sélénure et leurs dérivés acétylés, étaient déjà mentionnés dans la littérature mais ils avaient été obtenus par des procédés divers, plus ou moins pratiques.

Après différents essais, il m'a semblé que la méthode de préparation la plus simple de ces corps — abstraction faite du premier terme — consistait à traiter les nitrophényl-sélénocyanates et le *p*-acétoxyphényl-sélénocyanate par l'hydrosulfite de sodium en milieu alcalin. La fonction nitrée est réduite en même temps que la fonction nitrile, et l'aminosélénophénol formé se dissout sous forme de sel de sodium :



Ce procédé a été employé par Bauer pour la préparation du dérivé ortho ; cet auteur ajoute ensuite de l'eau oxygénée à la solution alcaline pour oxyder l'aminosélénophénate de sodium en di-séléniure :



Ainsi appliqué, ce mode de préparation ne donne généralement que des rendements assez faibles. J'en ai trouvé la cause dans l'emploi de l'eau oxygénée pour oxyder les sélénophénols. J'ai constaté, en effet, que certains bis(aryl) di-séléniures sont transformés par un excès d'eau oxygénée en acide aryl-séléninique :



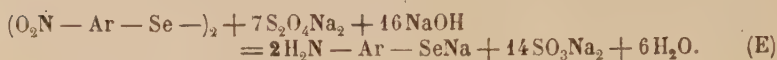
Me basant sur cette observation, j'ai mis au point un procédé simple de préparation de l'acide *p*-acétylaminophényl séléninique (voir p. 81-83).

Il n'est pas impossible d'ailleurs qu'en présence d'eau oxygénée le sélénophénol ne soit oxydé — tout au moins en partie — directement en acide séléninique sans passer par le terme diséléniure. La vérification en est cependant difficile.

J'ai donc supprimé l'eau oxygénée et j'ai libéré le sélénophénol de son sel de sodium en neutralisant la solution alcaline après la réduction. L'aryl-sélénophénol s'oxyde très rapidement et spontanément au contact de l'air au cours des manipulations. Dans certains cas, il n'y a qu'à le décanner ou à l'essorer directement ; dans d'autres, il faut l'extraire avec de l'éther.

J'ai appliqué le même procédé pour réduire le bis(o-nitro-

phényl) di-sélénium. Comme dans les cas précédents, il se forme intermédiairement l'aminosélénophénate de sodium :



A la faveur d'une réaction inattendue, j'ai obtenu, pour la première fois à ma connaissance, un tri-sélénium : le bis(*p*-acétylaminophényl) tri-sélénium : $(CH_3.CO.HN - C_6H_4)_2Se_3$.

Partie expérimentale.

PRÉPARATIONS ET DESCRIPTION DES SUBSTANCES ÉTUDIÉES.

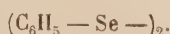
Préparation des bis(aminoaryl) diséléniums par réduction, au moyen de l'hydrosulfite de sodium, des nitro-aryl-sélénocyanates. — On verse dans de la soude environ 2 N (1.200 c. c.) une pâte claire obtenue en broyant le nitro-aryl-sélénocyanate (1/10 de mol.) avec de l'alcool. On chauffe dix minutes sur le bain-marie bouillant ; on retire du bain-marie et on ajoute, par petites portions en agitant énergiquement, l'hydrosulfite de sodium (160 g.). Le nitro-aryl-sélénocyanate se dissout en totalité. La solution se décolore complètement. On abandonne quelques minutes ; on filtre si c'est nécessaire et on neutralise la solution, au tournesol, progressivement avec de l'acide chlorhydrique en extrayant au fur et à mesure avec de l'éther. On sèche la solution éthérée sur du sulfate de soude ; on filtre et on distille l'éther. Le bis(aminoaryl) disélénium reste dans le ballon sous la forme d'une huile qui cristallise rapidement.

Lorsque au cours de la neutralisation le produit de la réduction se dépose en huile au fond du récipient, on le décante et on le reprend ensuite avec de l'éther. S'il cristallise, on l'essore.

L'excès d'hydrosulfite de sodium et d'hydroxyde de sodium est de 110 p. 100 environ, mais l'expérience m'a appris que seules ces quantités assuraient de bons rendements.

Préparation des bis(acétylaminophényl) diséléniums. — On met le disélénium finement pulvérisé (15 g.) en suspension dans de l'eau (30 c. c.) contenue dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant. On chauffe à l'ébullition et l'on verse par le réfrigérant un excès d'anhydride acétique (25 à 30 c. c.) : la réaction est violente ; lorsqu'elle est calmée et, si le produit ne s'est pas dissous (ce qui est généralement le cas), on ajoute de l'acide acétique jusqu'à ce que la solution devienne limpide à l'ébullition. On filtre si nécessaire et on laisse refroidir. Le bis(acétylaminophényl) disélénium cristallise. On l'essore et on le fait recristalliser. Le rendement est de 95 p. 100.

Bis(phényl) disélénium :



J'ai préparé ce corps en décomposant le sélénocyanate de phényl par la soude d'après les indications de Behaghel et Siebert [77]. Aiguilles jaune clair. $F = 63^\circ$ (alcool méthylique). Rendement : 88 p. 100.

Bis(o-nitrophényl) disélénium :

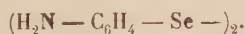


Ce corps a été obtenu avec un rendement presque théorique par Behaghel et Siebert [78] en décomposant le sélénocyanate d'o-nitriphényl par le méthylate de sodium. D'autres auteurs ont obtenu des rendements moins élevés en s'adressant à la même technique mais en employant par exemple de la soude au lieu d'alcoolate de sodium, ou encore en faisant réagir l'o-chloronitrobenzène sur des polyséléniums ou du sélénhydrate de sodium [91, 64, 56].

Personnellement j'ai obtenu le bis(o-nitrophényl) disélénium en faisant réagir l'o-chloronitrobenzène sur le sélénium de potassium (voir p. 41).

Recristallisé dans l'éther acétique ou le benzène, le bis(o-nitrophényl) disélénium forme des prismes jaunes fondant à 240° ; il est insoluble dans l'éther, très difficilement dans l'alcool.

Bis(o-aminophényl) disélénium :



Ce bis(aminoaryl) disélénium a été préparé principalement par réduction du dérivé nitré correspondant, dissous dans de l'alcool, soit par le sulfhydrate de sodium [91], soit par l'hydrate d'hydrazine [69] ; mais on l'a obtenu aussi par réduction du sélénocyanate d'o-nitrophényl par électrolyse [92] ou par l'hydrosulfite de sodium en milieu alcalin et oxydation ultérieure de l'o-aminosélénophénate de sodium formé [64].

En appliquant cette dernière méthode qui est celle de Bauer (réactions *B* et *C*), je n'ai jamais obtenu un rendement supérieur à 50 p. 100. Au contraire, en réduisant le bis(*o*-nitro-phényl) disélénium par l'hydrosulfite de sodium (réaction *E*), suivant la technique générale que j'ai donnée pour réduire les nitro-aryl-sélénocyanates (p. 70), le rendement atteint 76 p. 100.

On se sert des proportions indiquées dans cette méthode. La seule variante à apporter dans le mode opératoire est la suivante : on ajoute l'hydrosulfite de sodium dans la solution bouillante au lieu de l'ajouter à la solution éloignée du bain-marie.

Le bis(*o*-aminophényl) disélénium est un produit de couleur rouille qui, recristallisé dans l'alcool, forme des prismes rectangulaires de faible épaisseur fondant à 82°5. Il est peu sensible à l'action de la soude.

Bis(m-aminophényl) disélénium :



Pyman [93] a préparé ce produit en réduisant le bis(*m*-nitro-phényl) disélénium par le sulfure de sodium ou en réduisant le sélénocyanate de *m*-nitrophényle par l'étain et l'acide chlorhydrique. Cet auteur isole le produit sous forme de chlorhydrate. Rendement : 75 à 80 p. 100.

La première méthode nécessite la préparation du disélénium ; la seconde méthode présente un grand inconvénient : l'élimination de l'étain par l'hydrogène sulfuré : c'est une opération longue, désagréable, qui demande une grande dilution des solutions. L'emploi de la lessive de soude pour éliminer l'étain n'est pas à recommander à cause de son action sur le disélénium et aussi parce que cette base provoque des émulsions tenaces.

En réduisant le sélénocyanate de *m*-nitrophényle par l'hydro-sulfite de sodium, j'ai isolé le bis(*m*-aminophényl) disélénium avec un rendement de 65 à 70 p. 100.

Le bis(*m*-aminophényl) disélénium est un produit huileux que ni Pyman ni moi-même n'avons pu obtenir cristallisé. Je l'ai acétylé directement ainsi que l'a fait cet auteur.

Bis(p-aminophényl) disélénium :



Ainsi que je l'ai dit dans ma publication [57], Keimatsu et Satoda [94] avaient signalé ce corps avant que j'entreprenne mon travail comme étant la matière première d'une réaction de diazotation. On ne trouve aucun détail sur sa préparation ni aucune de ses constantes dans les extraits de leur travail. Depuis, Banks et Hamilton [16] l'ont obtenu en réduisant le bis(p-nitrophényl) disélénium catalytiquement par l'hydrogène en présence de nickel de Raney et sous une pression de 2,67 atm.

En préparant le bis(p-aminophényl) disélénium par réduction du sélénocyanate de p-nitrophényle au moyen de l'hydro-sulfite de sodium, j'ai obtenu un rendement de 76 p. 100.

Le bis(p-aminophényl) disélénium se présente en plaquettes colorées en jaune (alcool). F = 79°.

Dosage : Calc. p. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}_2$ PM = 342 Se p. 100, 46,19
Tr., 46,02.

Détermination du poids moléculaire. Méthode cryoscopique :
Calc., 342 Tr., 363 et 356.

Le bis(p-aminophényl) disélénium mis en suspension dans de l'acide chlorhydrique dilué se transforme en dichlorhydrate peu soluble ; si l'on ajoute de l'eau oxygénée, il se dissout peu à peu et la solution se colore en violet foncé.

Bis(o-acétylaminophényl) disélénium :



Fines aiguilles à peine colorées. F = 164° (alcool à 96°).

Bis(m-acétylaminophényl) disélénium :

Aiguilles. F = 184° (acide acétique) [93].

Bis(p-acétylaminophényl) disélénium :



Banks et Hamilton [16] ont préparé ce corps en décomposant le sélénocyanate de *p*-acétylaminophényl en solution dans l'alcool par une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque. Ils le font recristalliser dans de l'alcool dilué et l'obtiennent anhydre ; ils en donnent le point de fusion à 143° avec décomposition. (L'analyse consiste en un dosage de sélénium : Cal., 37,1. Tr., 37,1.)

En acétylant le bis(*p*-aminophényl) disélénium comme ses isomères, par la méthode donnée (p. 70) et en recristallisant le bis(*p*-acétylaminophényl) disélénium dans de l'acide acétique ou dans de l'alcool dilués, je l'ai obtenu cristallisé en superbes aiguilles de peu d'épaisseur, colorées en jaune pâle et retenant 1 mol. d'eau de cristallisation.

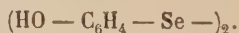
Dosage : Calc. p. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se}_2$ PM = 444 N p. 100, 6,30
Tr., 6,33 et 6,36.

La molécule d'eau est éliminée en maintenant le produit pendant deux heures à 110°, mais sa couleur fonce. A 50° l'eau n'est pas éliminée.

Anhydre, le bis(*p*-acétylamino) disélénium fond à 198° (bloc Maquenne et petit tube).

Cristallisé avec 1 mol. d'eau il perd celle-ci progressivement, tout en se colorant, lorsqu'on élève la température lentement, sans fondre avant qu'il ne se trouve à la température de fusion du produit anhydre. Projeté sur le bloc Maquenne, il perd instantanément cette molécule d'eau en fondant vers 130° il se resolidifie immédiatement à nouveau et, anhydre, il refond alors à 198°.

Bis(p-oxyphényl) disélénium :



Pour préparer ce corps, Keimatsu et Yokota [95] traitent le sélénocyanate de *p*-acétoxyphényle par un alcali ; ils obtien-

nent le sélénohydroquinone ($Eb_{1\text{ mm.}} = 105^\circ$. $F = 55-56^\circ$) qu'ils oxydent ensuite en bis(*p*-oxyphényl) diséléniure, soit en l'abandonnant à l'air, soit par l'emploi de trichlorure de fer.

Lorsque j'ai soumis le sélénocyanate de *p*-acétoxyphényl à l'action de la soude, il s'est toujours produit la réaction A en même temps qu'une désacétylation. Mais la réaction demandant un certain temps pour être complète et le bis(*p*-oxyphényl) diséléniure se décomposant facilement en présence de soude pour donner le monoséléniure et du sélénium [65], on obtient un mélange de bis(*p*-oxyphényl) mono- et di-séléniures.

En réduisant le sélénocyanate de *p*-acétoxyphényl par l'hydrosulfite de sodium, selon la méthode générale, j'ai obtenu directement le bis(*p*-oxyphényl) diséléniure pur avec un rendement de 93 p. 100.

Le bis(*p*-oxyphényl) diséléniure, recristallisé dans l'acide acétique, forme de superbes aiguilles prismatiques fondant à 134° (instantané). Il est facilement soluble dans l'acide dilué, dans un excès de carbonate de sodium, dans le benzène ; insoluble dans l'éther de pétrole. C'est un corps peu stable, perdant facilement un atome de sélénium lorsqu'on le chauffe pendant un certain temps en milieu alcalin ou acide (voir p. 42).

Bis(p-acétoxyphényl) diséléniure :



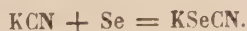
On acétyle le corps précédent par l'anhydride acétique en présence de pyridine selon la méthode de Verley et Bösling [96]. Aiguilles colorées en jaune (alcool). $F = 90^\circ 5$ [95].

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES.

Sélénocyanate de potassium :



Ce produit se forme par réaction du sélénium sur le cyanure de potassium :



Il existe deux procédés de préparation ; celui de Muthmann et Schröder [97] avec lequel on emploie du sélénium gris métallique, et un autre, mis au point par Behaghel et Seibert [78], qui nécessite du sélénium rouge amorphe et du cyanure de potassium pur. Cette dernière méthode est la plus simple, mais le cyanure de potassium étant rarement exempt de carbonate, j'ai dû apporter une légère modification à la méthode, ce qui permet, en outre, de pouvoir employer indifféremment l'une ou l'autre des deux variétés de sélénium.

A une solution de cyanure de potassium (1 mol. + 15 à 20 p. 100) dans de l'eau (15 c. c.), on ajoute du sélénium rouge amorphe ou gris métallique finement pulvérisé (1 mol.) tout en surveillant la réaction qui peut devenir violente lorsque le sélénium gris est très pur. On chauffe sur le bain-marie jusqu'à dissolution complète du métalloïde. On évapore la solution à sec dans le vide. On extrait plusieurs fois le résidu avec de l'alcool absolu à l'ébullition. On réunit les solutions alcooliques et on y fait barboter un courant de gaz carbonique afin de décomposer l'excès de cyanure de potassium. On filtre ; on évapore à sec ; on extrait de nouveau le résidu avec de l'alcool absolu et on évapore la solution à sec. Le séléno-cyanate de potassium ainsi obtenu ne renferme plus de cyanure ni de carbonate de potassium. C'est un produit incolore, possédant une odeur désagréable et caractéristique.

Le sélénium rouge amorphe s'obtient en réduisant l'anhydride sélénieux en solution aqueuse concentrée par un courant d'acide sulfureux. Cette réaction étant fortement exothermique et le sélénium rouge se transformant aisément en sélénium gris dès que la température du milieu s'élève, il faut refroidir fortement le mélange en réaction.

Aryles séléno-cyanates.

Je les ai tous préparés d'après la réaction suivante [77] :



Séléno-cyanate de phényle.

Huile jaune clair. $\text{Eb}_{20 \text{ mm.}} = 138^\circ$ [77]. Rendement : 70 p. 100.

Séléno-cyanate d'o-nitrophényle.

Aiguilles jaunes (alcool) $\text{F} = 142^\circ$ [64]. Rendement : 70 p. 100.

Sélénocyanate de m-nitrophényle.

Huile solidifiée [93]. — Challenger et Peters [98] ont fait recristalliser ce corps dans de l'éther de pétrole et l'ont obtenu sous forme de paillettes presque incolores. $F = 65^{\circ}$. Il ne m'a pas été possible d'obtenir le même résultat.

Sélénocyanate de p-nitrophényle.

Plaquettes jaunes $F = 133^{\circ}$ (alcool) [64]. Rendement : 75 p. 100. Challenger et Peters [98] ont préparé ce corps en nitrant le sélénocyanate de phényle par de l'acide nitrique (d. 1,5) à -5° .

Sélénocyanate de p-acétoxyphényle.

Keimatsu et Yokota [95] décrivent ce corps qu'ils obtiennent d'après la réaction générale F , mais on ne trouve aucun détail concernant la préparation.

J'ai constaté que le chlorure de *p*-acétoxyphényldiazonium doit être décomposé en l'additionnant d'une solution concentrée de sélénocyanate de potassium et en refroidissant dans un mélange réfrigérant. En effet, si la température s'élève trop, il se forme un mélange de *p*-acétoxyphénylsélénocyanate et de bis(*p*-acétoxyphényle) séléniure.

Le sélénocyanate de *p*-acétoxyphényle est soluble dans le chloroforme, difficilement soluble dans l'éther. Les auteurs japonais l'ont obtenu sous la forme d'aiguilles jaunes (alcool) fondant à 67° et distillant sous 1 mm. à $155-156^{\circ}$. Le produit que j'ai préparé distillait à 170° sous 2 mm. en laissant une forte proportion de résine, et bien que j'aie pu le transformer en bis(*p*-oxyphényle) diséléniure avec 93 p. 100 de rendement, je ne suis jamais arrivé à l'obtenir cristallisé.

*
* *

Bis(p-acétylaminophényle) triséniure :



J'ai obtenu exceptionnellement cette substance en acétylant

le bis(*p*-aminophényl) disélénium par la méthode habituelle. Il s'est formé en même temps les bis(*p*-acétylaminophényl) sélénium et disélénium.

Dans cette préparation la totalité du produit était dissoute lorsque la réaction violente provoquée par l'addition de l'anhydride acétique s'est calmée. Je n'ai donc pas ajouté d'acide acétique, j'ai laissé reposer une nuit ; j'ai versé dans de l'eau, essoré et repris le produit par un grand volume d'alcool absolu. Le trisélénium est resté presque en totalité insoluble ; une faible portion seulement s'est dissoute et a cristallisé immédiatement après filtration.

Les bis(*p*-acétylaminophényl) mono- et di-séléniums, très solubles, ont été isolés en concentrant d'abord, puis en diluant avec de l'eau les eaux-mères alcooliques.

Le rendement en trisélénium est d'environ 20 p. 100 du bis(*p*-aminophényl) disélénium employé.

Le bis(*p*-acétylaminophényl) trisélénium est un produit jaune foncé. Il perd facilement un atome de sélénium pour se transformer en bis(*p*-acétylaminophényl) disélénium lorsqu'on le chauffe avec de l'acide acétique concentré ou dilué et même avec de l'alcool : le sélénium se sépare tandis que le disélénium se dissout. Il peut être recristallisé dans de l'alcool à condition d'utiliser directement une très grande quantité de ce solvant. Il fond instantanément à 205° en se décomposant.

Dosages : Calc. p. $C_{16}H_{16}N_2O_2Se_3$ PM = 505 C p. 100, 38,02
H p. 100, 3,16 N p. 100, 5,54 Se p. 100, 46,9
Tr. C. p. 100, 38,81 et 38,66 H p. 100, 3,73 et 3,54
N p. 100, 5,44 et 5,47 Se p. 100, 44,8.
Calc. p. le disélénium : $C_{16}H_{16}N_2O_2Se_2$ PM = 426 C p. 100, 45,07
H p. 100, 3,75 N p. 100, 6,57 Se p. 100, 37,08.

CHAPITRE V

ACIDES ARYLSÉLÉNINIQUES



Généralités.

J'ai préparé les acides *p*-nitro et *p*-acétylaminophényl séléniniques dans le but de condenser leurs sels de sodium avec les dérivés halogénés de la pyridine en vue d'obtenir une série de sélénones mixtes aromatiques hétérocycliques comparable à la série des sulfones que j'ai décrites dans la première partie de mon travail, et d'étudier parallèlement les propriétés bactériologiques des deux séries.

Les premiers acides séléniniques décrits appartiennent à la série grasse. Ils ont été préparés par Joy [99], Wöhler et Dean [100] en oxydant par NO_3H les disélénures d'éthyle et de méthyle, mais c'est Rathke qui les identifia en 1869 [101]. Par la suite Krafft et Lyons [80], en 1896, préparèrent l'acide phényl séléninique par le même procédé.

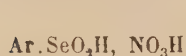
Les acides aryl-séléniniques s'obtiennent : en hydrolysant par l'eau ou les alcalis dilués les Se-trihalogéno-sélénures Ar.SeX_3 ; en oxydant les disélénures par l'acide nitrique ; en traitant les sélénocyanates par l'acide nitrique concentré ou par un mélange sulfonitrique à une température inférieure à 0° ou encore par l'acide nitrique dilué à l'ébullition ; on les prépare aussi en faisant réagir l'anhydride sélénieux ou le sélénium sur les organo-magnésiens et en traitant ensuite soit par de l'eau glacée, soit par de l'acide nitrique.

Ces corps possèdent un caractère amphotère. Ils donnent en

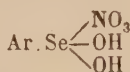
effet des sels avec les bases et des combinaisons cristallisées, molécule à molécule, avec les acides.

Les sels sont de la forme ordinaire, mono-basiques ; ils cristallisent fréquemment avec 1 ou 2 mol. d'eau.

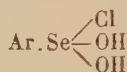
Les combinaisons cristallisées avec les acides ont été obtenues dans la série aromatique surtout avec l'acide nitrique [80, 93]. Ce sont des produits assez stables dont le point de fusion, dans la série aliphatique, est parfois plus élevé que celui de l'acide séléninique correspondant (par exemple : $C_2H_5SeO_2H$, $F = 47^\circ$;



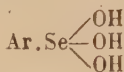
I



II



III



IV

$C_2H_5SeO_2H$, HCl , $F = 106^\circ$ (décomp.) ; $C_2H_5SeO_2H$, NO_3H , $F = 73^\circ$ [102]). Pour certains auteurs ces combinaisons cristallisées ne doivent donc pas être regardées comme de simples produits d'addition (I) des acides séléniniques et des acides minéraux, mais comme les mono-sels (II et III) des acides hypothétiques ortho-séléniniques (IV) qui seraient des substances amphotères généralement monovalents mais dont les dérivés trihalogénés seraient les Se-trihalogéno-séléniures.

Les acides séléniniques traités par des agents d'oxydation sont transformés en acides sélénoniques $RSeO_3H_2$ tandis que, soumis à l'action des réducteurs, ils donnent des séléno-phénols dont la plupart s'oxydent rapidement en diséléniures lorsqu'ils ont été isolés.

J'ai observé que les acides *o*-nitro et *p*-acétylaminophényl-séléniniques oxydent très fortement les solutions d'iodure de potassium. Le dépôt d'iode n'apparaît qu'en milieu acide. En milieu alcalin l'iode reste sous forme d'hypoiodite.

Pour préparer l'acide *p*-nitrophénylséléninique deux méthodes ont été décrites :

1° Saponification par l'eau du tribromo- ou du trichloro-séléniure de *p*-nitrophényle [78] :



2° Traitement par un mélange sulfonitrique à -10° du séléno-cyanate de phényle [103].

La dernière méthode ne peut s'appliquer qu'à l'obtention

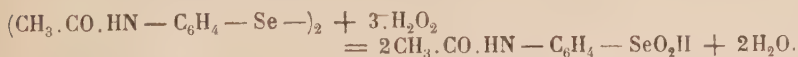
de petites quantités d'acide *p*-nitrophénylséléninique. La première ne m'ayant donné que des rendements très faibles en partant du dérivé tribromé (voir p. 50), j'ai cherché un autre procédé de préparation de cet acide et l'ai trouvé dans le traitement du sélénocyanate de *p*-nitrophényle par l'acide nitrique à 20 p. 100 :



Il se produit en même temps une oxydation et une hydrolyse, le sélénocyanate n'étant probablement pas transformé intermédiairement en diséléniure [103]. Cette préparation a plusieurs avantages : elle est simple ; elle permet d'employer le sélénocyanate récupéré dans les eaux-mères de la purification de ce corps et elle donne des rendements très satisfaisants (variant entre 65 et 75 p. 100 suivant la pureté de la matière première).

L'acide *p*-acétylaminophényl-séléninique a été décrit tout récemment par Banks et Hamilton [16] comme étant un produit cristallisé en plaques incolores, se décomposant rapidement, très soluble dans l'eau, fondant à 109° avec décomposition. Ces auteurs l'ont obtenu avec 32 p. 100 de rendement en décomposant le Se-trichloroséléniure de *p*-acétylaminophényle, mis en suspension dans de l'éther sec, par de l'alcool à 95° (dosage du sélénium : Tr., 32 p. 100; Calc., 32,10 p. 100). Ils ont probablement été conduits à adopter ce mode de préparation à cause de la solubilité de l'acide *p*-acétylaminophényl-séléninique dans l'eau.

Ne trouvant cette méthode ni pratique, ni avantageuse et ayant remarqué, comme je l'ai déjà dit, la grande sensibilité du bis(*p*-acétylaminophényl) diséléniure vis-à-vis de l'eau oxygénée, j'ai pu, en me servant de cette observation, mettre au point un nouveau procédé de préparation de l'acide *p*-acétylaminophényl-séléninique :



Le corps que j'obtiens ainsi avec un rendement de 70 à 75 p. 100 possède tous les caractères de l'acide cherché mais, contrairement au produit obtenu par les auteurs américains,

il est stable lorsqu'il est isolé ; il est soluble dans l'eau, mais peut y être recristallisé. Il fond à 207° (PF instantané) et non à 109°. (Dosage de l'azote : Tr., 5,74 et 5,75 p. 100 ; Calc., 5,69 p. 100).

Les différences qui existent entre les points de fusion, la stabilité et la solubilité dans l'eau, de l'acide que j'ai préparé et du produit obtenu par Banks et Hamilton, permettent de supposer — s'il n'y a pas eu d'erreur typographique en ce qui concerne le point de fusion — que cet acide peut exister sous deux modifications, comme le bis(*p*-acétylamino-phényl) séléniure, par exemple ($F = 176^{\circ}$ et 216° (voir p. 40)).

Partie expérimentale.

PRÉPARATIONS ET DESCRIPTION DES SUBSTANCES ÉTUDIÉES.

Acide p-nitrophényl séléinique :



On chauffe à l'ébullition à reflux le *p*-nitrophényl-sélénocyanate avec cinquante fois son poids d'acide nitrique à 20 p. 100 (30 c. c. de NO_3H à 36° Bé amenés à 100 c. c.). Lorsqu'une prise d'essai de la solution alcalinisée par de la soude ne donne plus de précipité (après sept à huit heures d'ébullition) on neutralise la totalité de la solution jusqu'à très légère acidité au rouge Congo. On concentre dans le vide progressivement en laissant refroidir de temps en temps pour essorer l'acide *p*-nitrophényl séléinique au fur et à mesure qu'il se dépose. On rassemble les précipités, on les reprend par du carbonate de soude, on filtre et on acidifie légèrement la solution au rouge Congo par de l'acide chlorhydrique. L'acide *p*-nitrophénylséléinique précipite ; il est pratiquement pur et le mélange avec de l'acide obtenu en hydrolysant le dérivé tribromé fond sans dépression.

L'acide *p*-nitrophényl séléinique recristallisé dans l'eau se présente en aiguilles incolores fondant à 213-214° (petit tube), son pH mesuré par la méthode colorimétrique est inférieur à 3,7. Cet acide oxyde une solution aqueuse d'iodure de potassium en provoquant un dégagement d'iode.

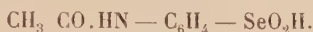
Sel de sodium $\text{NO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SeO}_2\text{Na}$.

Je l'ai préparé en neutralisant à la phtaléine une suspension d'acide *p*-nitrophénylséléinique dans un mélange d'alcool et d'eau et en traitant ensuite comme pour le *p*-acétylamino-phényl sulfinat de sodium (voir p. 15).

Le sel de sodium de l'acide *p*-nitrophényl séléninique forme des prismes rectangulaires de peu d'épaisseur, solubles dans l'eau, retenant 1 mol. d'eau de cristallisation même après avoir été recristallisé dans de l'alcool absolu. Il se décompose lorsqu'on le projette sur bloc Maquenne à partir de 293°. Il est sensiblement neutre au tournesol.

Dosage : Calc. p. $C_6H_5O_3NSeNa$ PM = 274 N p. 100, 5,10
Tr., 5,104 et 5,073.

Acide p-acétylaminophényl séléninique :



A un mélange d'acétone (8 parties) et d'eau oxygénée à 9,5 vol. (15 parties, excès 100 p. 100) on ajoute du bis(*p*-acétylaminophényl) dissélniure (1 partie). Le dissélniure se dissout partiellement tandis que la solution s'échauffe. On porte sur le bain-marie, à ébullition à reflux, juste le temps nécessaire pour que le dissélniure ait complètement disparu, ce qui ne demande pas plus de dix minutes. La solution primitivement neutre est alors acide au Congo. On la concentre aussitôt sous un très bon vide en chauffant à une température aussi basse que possible. L'acide *p*-acétylaminophényl séléninique se sépare, rapidement cristallisé. On arrête la concentration ; on refroidit le ballon sous un courant d'eau ; on essore ; on concentre ensuite les eaux-mères jusqu'à ce qu'une nouvelle cristallisation s'amorce et on traite comme précédemment. Finalement, lorsque le volume de la solution-mère n'est plus que de quelques centimètres cubes, on ajoute de l'acétone et on essore la dernière trace d'acide *p*-acétylaminophényl séléninique qui précipite. On réunit les différentes fractions de l'acide obtenu ; on lave avec de l'éther ; on broie dans un mortier avec de l'acétone.

L'acide *p*-acétylaminophényl séléninique ainsi obtenu, insoluble dans l'acétone, est incolore et pur. Rendement : 75 p. 100.

L'acide *p*-acétylaminophénylséléninique se dissout dans le carbonate de sodium avec dégagement de gaz carbonique. Il oxyde l'iodure de potassium en solution aqueuse ; il est insoluble ou très peu soluble dans l'acétone, dans l'éther ; il est soluble dans l'alcool. Il recristallise dans l'eau, sans s'altérer si l'on opère rapidement ; il forme alors de superbes prismes plats, incolores, rectangulaires. $F = 207^\circ$ (instantané). Son pH mesuré par la méthode colorimétrique a été trouvé égal à 3,7.

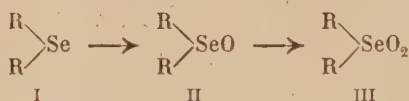
Dosage : Calc. p. $C_8H_9O_3NSe$ PM = 246 N p. 100, 5,69
Tr., 5,74 et 5,75.

CHAPITRE VI

SÉLÉNONES

Généralités.

Les sélénones (III) peuvent être considérées comme les produits d'oxydation au maximum des séléniures (I) et des sélén oxydes (II) :



On en connaît un certain nombre dans les séries aliphatique et mixte aromatique-aliphatique, mais il n'y en a que trois de décrites dans la série di-aromatique et aucune dans la série mixte-aromatique-pyridinique.

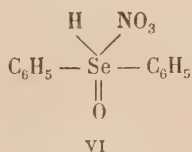
Ce sont Krafft et Lyons [80] qui ont préparé, en 1896, la première sélénone di-aromatique : la bis(phényl) sélénone (IV). Ils l'ont obtenue en oxydant le bis(phényl) sélén oxyde par le permanganate de potassium, alors que Krafft et Vorster [82] avaient échoué en essayant de la préparer par oxydation du bis(phényl) séléniure à l'aide d'acide nitrique ou au moyen du bichromate de potassium en milieu acétique. Dernièrement Arbusow [86] a obtenu cette même sélénone en oxydant le séléniure par le peroxyde de benzoyle ou d'acétyle.

Les deux autres sélénones di-aromatiques décrites sont les



bis(α - α' et β - β' naphtyl) sélénones (V). Elles ont été préparées par Lævenich, Fremdling et Föhr [88] en oxydant les sélén oxydes correspondants par le permanganate de potassium (les sélén oxydes sont obtenus en oxydant les séléniures par le bichromate de potassium).

A part les travaux se rapportant à ces trois sélénones, on ne trouve dans la littérature que de rares renseignements sur cette famille de corps. Lesser et Weiss [59] signalent qu'ils n'ont pu oxyder la sélénoxanthone en benzophénone-sélénone ni par l'acide nitrique ($d = 1,4$) à la température du bain-marie, ni par le permanganate de potassium en solution acétonique, ou encore par l'acide chromique en solution acétique. Foster et Brown [87], en 1928, émirent une hypothèse qui permettait d'expliquer le fait que Krafft et Vorster ne purent isoler que le bis(phényl) sélén oxyde en oxydant le séléniure en milieu acide alors que Krafft et Lyons obtinrent la sélénone par oxydation du sélén oxyde par le permanganate de potassium. Ces auteurs qui avaient isolé un certain nombre de produits d'addition de l'acide nitrique avec des sélén oxydes mixtes aromatiques-aliphatiques, et aussi avec le bis(phényl) sélén oxyde, pensèrent que les sélén oxydes possédaient un caractère basique et additionnaient spontanément NO_3H , par exemple, pour donner des composés moléculaires « lâches » du type VI ; et que,



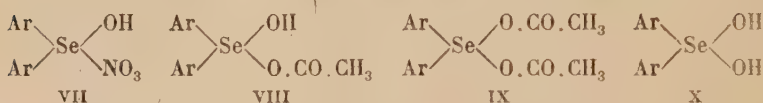
dans de tels composés, le sélénium ayant ses six valences saturées, toute autre oxydation était impossible. En 1928, Gaithwaite, Kenyon et Philips [85], ne pouvant oxyder le (phényl) (p -carboxyphényl) séléniure en sélénone par ébullition avec le permanganate de potassium, émettent des doutes sur l'existence des sélénones aromatiques et essayent d'en trouver une preuve en s'appuyant sur la structure électronique des sélén oxydes. Ces auteurs considèrent finalement la bis(phényl) sélénone comme une sorte de peroxyde.

Les conceptions de Foster et Brown ne peuvent, me semble-t-il, être retenues pour les raisons suivantes :

D'une part il ne m'a pas été possible d'obtenir les bis(*p*-nitro et *p*-acétylaminophényl) sélénones par oxydation des séléniures ou sélén oxydes correspondants, quelles que soient les conditions de la réaction (milieu acide ou alcalin).

D'autre part, nos connaissances actuelles concernant la structure des sélén oxydes conduisent à penser que la formule proposée par Foster et Brown pour représenter le produit d'addition d'un sélén oxyde aromatique avec l'acide nitrique est à écarter.

Il paraît en effet logique d'attribuer aux produits d'addition des sélén oxydes avec l'acide nitrique, l'acide acétique, l'eau, les mêmes structures et de les représenter par les formules VII,



VIII, X (d'autant plus que les nitrates sont encore plus stables que les acétates).

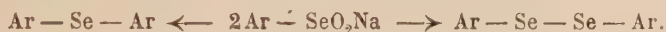
L'échec de Krafft et Vorster ne doit donc plus être attribué au fait que ces auteurs opéraient dans des conditions telles que les six valences du sélénium étaient satisfaites, mais à ce que le bis(phényl) sélén oxyde possède en solution acide (nitrique ou acétique, par exemple) la formule VII, VIII ou IX, et qu'ainsi lié, le sélénium n'a plus d'affinité pour l'oxygène, alors qu'il en possède encore dans la formule II.

Toutefois les résultats que j'ai obtenus, ainsi que ceux des auteurs cités précédemment, ne permettent pas de généraliser cette explication et il faut admettre en définitive que : si certains sélén oxydes ne possèdent plus d'affinité pour l'oxygène lorsqu'ils sont en milieu acide, alors qu'ils en possèdent encore en milieu alcalin, d'autres sélén oxydes — quelles que soient les conditions — n'ont plus aucune affinité pour l'oxygène et doivent être considérés comme les produits stables d'oxydation maximum des séléniures correspondants.

Ces conclusions relatives aux sélénones diaromatiques sont

confirmées par le fait que je n'ai pu obtenir non plus de sélénones par condensation des acides *p*-nitro ou *p*-acétylamino-phényl séléniniques avec les dérivés halogénés benzéniques ou pyridiniques, en me plaçant dans des conditions semblables à celles qui, avec les acides sulfiniques, conduisent aux sulfones. Il ne se forme presque uniquement que des produits de réduction : diséléniiures aromatiques symétriques et séléniiures aromatiques symétriques ou mixtes aromatiques hétérocycliques.

Dans certaines de ces condensations, tout se passe donc comme si le dérivé halogéné ne prenait pas part à la réaction, et l'expérience m'a montré qu'effectivement les sels de sodium des acides *p*-nitro et *p*-acétylamino-phényl séléniniques sont susceptibles, dans les conditions employées, de donner des mono- et des di-séléniiures :



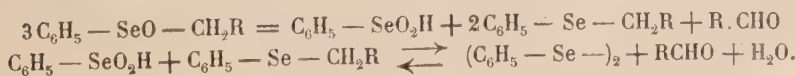
Cette observation est à rapprocher de celles faites par Pauly et Otto avec les acides sulfiniques [28, 29, 104].

Toutefois la présence dans certains cas de séléniiures mixtes (condensation avec la chloro-2 sulfamido-5 pyridine) peut faire supposer qu'il se forme intermédiairement des sélénones, mais que celles-ci sont transformées en sélénioxydes, puis en séléniiures, tout simplement à cause de leurs propriétés oxydantes, c'est-à-dire par simple réduction à la faveur du milieu :

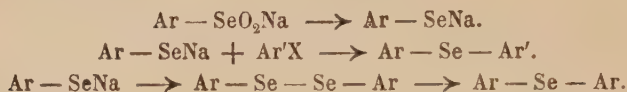


Il se pourrait aussi que les sélénones (ou les sélénioxydes qui en dérivent) subissent une décomposition thermique qui donnerait naissance aux séléniiures mixtes et aux diséléniiures symétriques.

La décomposition thermique de ces sélénones pourrait être rapprochée de celle des sélénioxydes aromatiques-aliphatiques étudiée par Foster [75]. Cet auteur a trouvé, d'après les produits formés, que de telles décompositions pouvaient être représentées par les deux réactions successives :



On peut encore admettre que l'acide séléninique se réduit en sélénophénol dont une partie se condense sur le dérivé halogéné pour donner le sélénure correspondant, tandis que l'autre partie se condense sur elle-même en disélénure, ce dernier se transformant en mono-sélénure lorsque la température le permet :



Il se peut aussi naturellement que le résultat de la réaction finale corresponde à plusieurs des réactions précédentes s'effectuant simultanément.

Les sélénones aromatiques connues étant très peu nombreuses, leurs propriétés sont peu connues. Seule la bis(phényl) sélénone a été très étudiée. Chauffée à sec, ou avec du soufre, elle perd de l'oxygène et se transforme en bis(phényl) sélénure ; traitée par de l'acide chlorhydrique elle donne naissance, déjà, à froid, à du Se-dichloro bis(phényl) sélénure, tandis que du chlore se dégage. Krafft et Lyons traduisent cette dernière réaction ainsi :



En traitant la bis(phényl) sélénone par le pentachlorure de phosphore, d'abord à froid puis pendant deux heures à 140°, Stœcker et Krafft [405] obtiennent un bis(chlorophényl) sélénure $(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})_2\text{Se}$; en employant du trichlorure de phosphore avec précaution, ils isolent du bis(phényl) sélénure.

D'après Krafft et Lyons, si la bis(phényl) sélénone n'oxyde que très faiblement l'iodure de potassium en solution aqueuse, ce serait à cause de sa faible solubilité dans l'eau. Personnellement j'ai remarqué, ainsi que je l'ai signalé page 55, que la bis(phényl) sélénone pure, même dissoute au préalable dans de l'acide acétique, n'oxyde pas l'iodure de potassium en solution aqueuse ; l'oxydation se produit en solution chlorhydrique mais elle est alors provoquée par le chlore qui prend naissance. Ces observations ne permettent pas de considérer la bis(phényl) sélénone comme un peroxyde ainsi que le font Gaithwaite, Kenyon et Philips [85].

Partie expérimentale.

A. — ESSAIS DE SYNTHÈSE DES BIS(ARYL) SÉLÉNONES.

Oxydation des bis(aryl) séléniures et sélén oxydes.

Ainsi qu'on s'en est rendu compte (p. 59 et suivantes), je n'ai pu obtenir la bis(*p*-nitrophényl) sélénone, ni la bis(*p*-acétylaminophényl) sélénone en oxydant les séléniures en solution dans l'acide acétique par le mélange sulfochromique, même en grand excès et à chaud, par le bichromate ou le permanganate de potassium. Je n'ai pas obtenu non plus de sélénones en traitant à chaud le bis(*p*-nitrophényl) séléniure en solution dans l'acétone par un excès de permanganate de potassium et une solution aqueuse de potasse ou en soumettant le bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure en solution dans l'acétone à l'action du permanganate de potassium en solution hydro-acétonique. Dans tous les cas je n'ai isolé que des sélén oxydes.

De même, en traitant le bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde dissous dans l'acétone par le permanganate de potassium (223 p. 100 d'excès sur la quantité nécessaire pour apporter un atome d'oxygène), j'ai récupéré la totalité du bis(*p*-nitrophényl) sélén oxyde.

Condensation du p-chloronitrobenzène avec le sel de sodium de l'acide p-nitrophényl sélélinique.

A ma connaissance, seuls Lœvenich, Fremdling et Föhr [88] ont essayé ce mode de préparation des sélénones à partir d'acides séléliniques aromatiques. Ils ont en effet condensé le sel de sodium de l'acide β -naphtyl sélélinique avec l'iodure de méthyle et l'iodure d'éthyle et ont bien obtenu les sélénones correspondantes.

En substituant les chlorocarbonates d'alcoyles aux iodures, ces auteurs ont obtenu les esters qui se différencient aisément des sélénones par la facilité avec laquelle ils se laissent saponifier et par leur point de fusion situé plus bas.

En chauffant les deux corps en solution alcoolique et en tube scellé pendant huit heures à 145°, il se dépose du sélénium ;

il se forme du bis(*p*-nitrophényl) séléniure ; j'ai récupéré une partie du *p*-chloronitrobenzène et mis en évidence une trace d'acide : l'acide *p*-nitrophényl séléninique probablement.

B. — ESSAIS DE SYNTHÈSE
DES SÉLÉNONES MIXTES AROMATIQUES-PYRIDINIQUES.

Condensation des p-nitro ou p-acétylaminophényl séléniates de sodium avec la chloro-2 nitro-5 ou sulfamido-5 pyridine.

On chauffe à l'ébullition à reflux, ou plus généralement dans un tube scellé à 150°, pendant douze à quinze heures, le sel de sodium de l'acide (1/100 de mol.) avec le dérivé halogéné (1/100 de mol.) en présence d'alcool (30 à 40 c. c.). On essore les cristaux ; on les broie dans un mortier successivement avec de la soude diluée (= *sol. A*), de l'acide chlorhydrique dilué (= *sol. B*), puis on lave la fraction insoluble avec de l'eau et on la cristallise dans un solvant approprié.

On neutralise exactement au tournesol la solution alcoolique-mère de la réaction, si elle ne l'est déjà ; on l'évapore à sec sous un très bon vide en chauffant au bain d'eau. On traite le résidu comme ci-dessus, par de la soude diluée (= *sol. C*), puis par de l'acide chlorhydrique dilué (= *sol. D*), et on le fait ensuite cristalliser.

Les solutions alcalines (*A* et *C*) sont neutralisées au tournesol, séparément, car souvent l'une ou l'autre ne renferme rien. On essore ou on décante le précipité s'il y a lieu, puis on acidifie les eaux-mères au Congo. Le nouveau précipité est isolé et purifié.

Les solutions acides *B* et *D* sont neutralisées de la même façon au tournesol puis elles sont alcalinisées à cet indicateur.

Le sel de sodium de l'acide *p*-nitro ou *p*-acétylaminophényl séléinique peut avoir été préparé et isolé avant l'opération en se servant, par exemple, du procédé indiqué pour l'obtention du *p*-nitrophényl séléminate de sodium. On peut aussi préparer ce sel directement en solution alcoolique au moment de s'en servir. Dans ce dernier cas, il suffit de mélanger l'acide à une solution alcoolique d'éthylate de sodium (1 mol. pour 1 mol.) ; lorsque tout l'acide est dissous, on ajoute le dérivé halogéné.

J'ai effectué toutes les condensations dont je vais maintenant indiquer les résultats d'après la méthode ci-dessus.

Condensation de la chloro-2 nitro-5 pyridine avec le sel de sodium de l'acide p-nitrophényl séléinique.

En maintenant à l'ébullition à reflux pendant quinze heures une solution alcoolique de *p*-nitrophényl séléminate de sodium et de chloro-2 nitro-5 pyridine, on obtient du bis(*p*-nitrophényl) diséléniure.

Condensation de la chloro-2 nitro-5 pyridine avec le sel de sodium de l'acide p-acétylaminophényl séléninique.

1° En chauffant douze heures en tube scellé à 155° le sel de sodium de l'acide p-acétylaminophényl séléninique avec de la chloro-2 nitro-5 pyridine en solution alcoolique, il se dépose du sélénium ; il se forme du bis(p-acétylaminophényl) diséléniure (60 p. 100 environ du poids de l'acide employé).

J'ai également isolé un produit soluble dans les acides, difficilement soluble dans la soude, ne donnant pas de diazoïque et ne renfermant pas de sélénium. Cette substance, recristallisée dans l'eau, se présente en plaquettes fondant à 184° comme l'oxy-2 nitro-5 pyridine, mais il n'y a aucune identité entre ces deux corps, car le mélange fond à 160°. Je n'en ai pas poursuivi l'étude, je n'en disposais d'ailleurs que d'une très faible quantité.

2° Après avoir chauffé, d'abord à reflux, puis pendant douze heures en tube scellé à 150°, le sel de sodium de l'acide p-acétylaminophényl séléninique et la chloro-2 nitro-5 pyridine, ces deux produits en solution dans de l'alcool renfermant 50 p. 100 d'eau oxygénée, j'ai isolé principalement des résines et du charbon, mais aussi une quantité très peu importante d'un produit huileux, insoluble dans le carbonate de sodium, la soude, l'eau, et que je n'ai pu obtenir sous forme cristallisée.

Condensation de la chloro-2 sulfamido-5 pyridine avec le sel de sodium de l'acide p-nitrophényl séléninique.

En chauffant en tube scellé pendant dix heures à 155° le sel de sodium de l'acide et la chloro-2 sulfamido-5 pyridine, en solution alcoolique, il se dépose du sélénium ; il se forme du bis(p-nitrophényl) séléniure et du (p-nitrophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) séléniure que l'on recristallise dans de l'acide acétique. F = 172° (petit tube) (Calc. p. $C_{11}H_9O_4N_3SeS$; PM = 358 ; N p. 100, 11,73 ; Tr., 11,55 et 11,50). J'ai mis en outre en évidence un produit possédant plusieurs des caractères de l'acide p-nitrophényl séléninique.

En condensant en milieu aqueux et non plus alcoolique, il se dépose également du sélénium, mais il se forme des résines et de l'oxy-2 sulfamido-5 pyridine (F = 265°). On récupère en outre de la chloro-2 sulfamido-5 pyridine.

Condensation de la chloro-2 sulfamido-5 pyridine avec le sel de sodium de l'acide p-acétylaminophényl séléninique.

En opérant comme dans les cas précédents et en chauffant pendant douze heures à 170°, il se dépose du sélénium. Il se forme du bis(p-acétylaminophényl) diséléniure et une quantité assez importante de (p-acétylaminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) séléniure qui, recristallisé dans l'alcool dilué, forme de superbes plaquettes sensiblement incolores. F = 226° (Calc. p. $C_{13}H_{13}O_3N_3SeS$; PM = 370 ; N p. 100, 11,35 ; Tr., 11,22 et 11,25).

C. — DÉCOMPOSITION DES *p*-NITRO-
ET *p*-ACÉTYLAMINO- PHÉNYL SÉLÉNINATES DE SODIUM
EN SOLUTION ALCOOLIQUE.

En chauffant pendant douze heures à 155° le sel de sodium de l'acide *p*-nitrophényl séléninique avec de l'alcool, il se forme du bis(*p*-nitrophényl) séléniure ; en chauffant, dans les mêmes conditions, le sel de sodium de l'acide (*p*-acétylaminophényl) séléninique, il se forme du bis(*p*-acétylaminophényl) diséléniure. En maintenant pendant dix heures à l'ébullition à reflux une solution alcoolique de *p*-nitrophényl séléminate de sodium, celui-ci reste pratiquement inaltéré.

CHAPITRE VII

MESURES D'ABSORPTION

A ma demande, M^{me} Guilmart a bien voulu mesurer l'absorption de quelques-unes des substances étudiées.

Ces mesures ont été effectuées en utilisant un spectrographe Zeiss muni d'un prisme de Hufner. Les rayons ultra-violets sont fournis par une lampe à hydrogène système Challonge ; ils traversent deux cuves de même épaisseur contenant, l'une la solution, l'autre le solvant. Un secteur tournant permet de réduire, dans un rapport connu, l'intensité de la lumière qui pénètre dans le solvant. Les deux cuves sont adaptées sur le prisme de Hufner. Les rayons sortant des cuves traversent ce prisme ce qui permet de juxtaposer les deux spectres de la solution et du solvant sur la même plaque.

Soit ϵ le coefficient d'absorption moléculaire ; la loi de Lambert donne l'équation suivante :

$$I = I_0 10^{-\epsilon \cdot c \cdot d} \quad (1)$$

formule dans laquelle I_0 est l'intensité de la lumière pénétrant dans la solution, I l'intensité des rayons sortants, c la concentration moléculaire et d l'épaisseur du liquide mesuré.

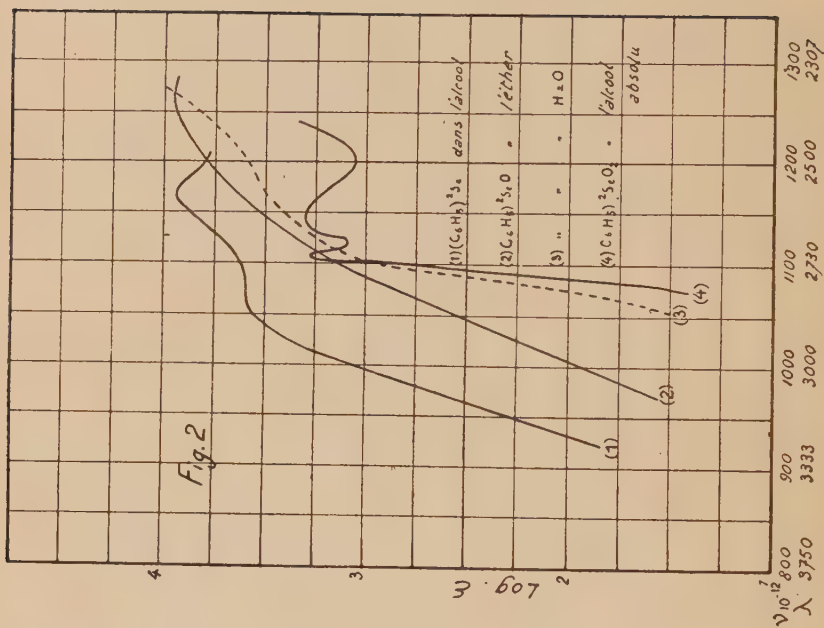
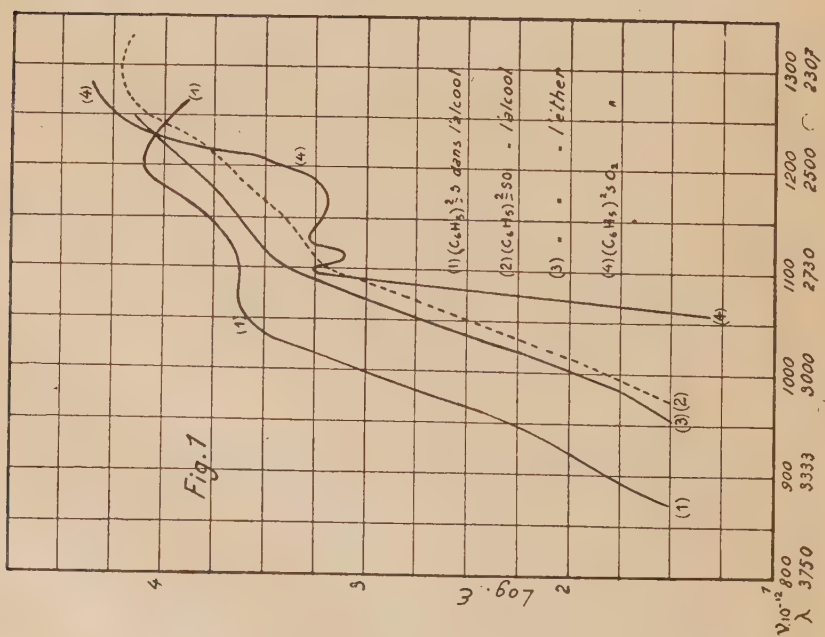
De (1) on peut tirer (2) :

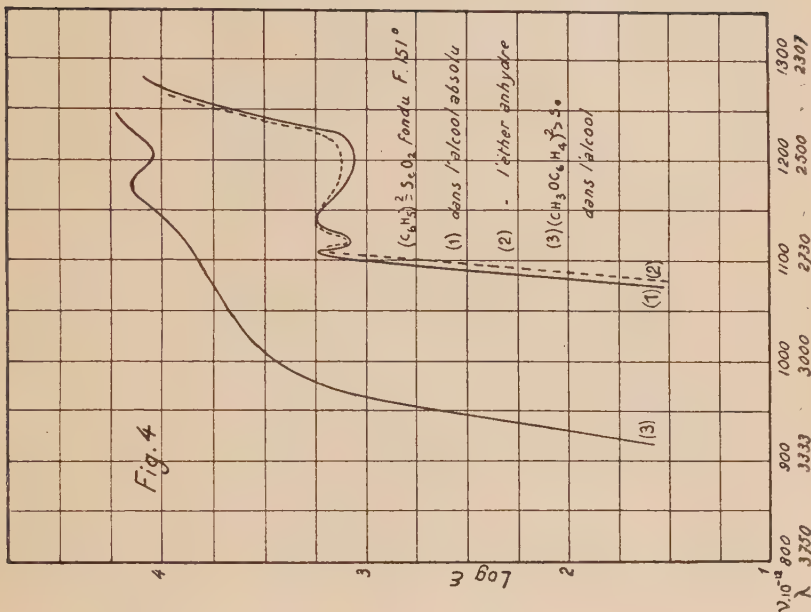
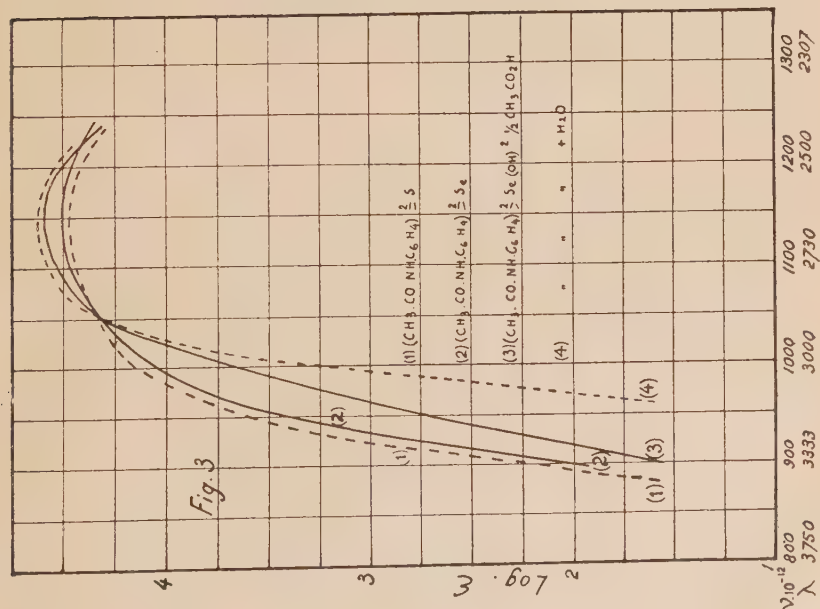
$$\epsilon = \frac{1}{cd} \log \frac{I_0}{I}. \quad (2)$$

Si l'angle d'ouverture du secteur tournant est exprimé par α on a :

$$\frac{I_0}{I} = \frac{2\pi}{\alpha} \quad \text{d'où} \quad \epsilon = \frac{1}{cd} \log \frac{2\pi}{\alpha}.$$

Les résultats des mesures ont été résumés par des courbes





tracées en portant en ordonnées les logarithmes des coefficients d'absorption et en abscisses les longueurs d'onde et les fréquences.

Les substances soumises à l'analyse spectrale sont les suivantes :

- | | |
|--|------------------------------|
| 1° $(C_6H_5)_2 > S$; | 5° $(C_6H_5)_2 > Se$; |
| 2° $(C_6H_5)_2 > SO$; | 6° $(C_6H_5)_2 > SeO$; |
| 3° $(C_6H_5)_2 > SO_2$; | 7° $(C_6H_5)_2 > SeO_2$; |
| 4° $(CH_3.CO.NH.C_6H_4)_2 > S$; | 8° $(CH_3O.C_6H_4)_2 > Se$; |
| 9° $(CH_3.CO.NH.C_6H_4)_2 > Se$; | |
| 10° $(CH_3.CO.NH.C_6H_4)_2 > Se(OH)_2 + H_2O$; | |
| 11° $(CH_3.CO.NH.C_6H_4)_2 > Se(OH)_2 + 1/2 CH_3CO_2H$. | |

L'absorption de tous ces corps a été étudiée dans l'alcool et pour certains d'entre eux dans l'éther, l'eau, le chloroforme et l'acide acétique à la concentration de N/2.000 et N/20.000.

L'analyse spectrale des solutions alcooliques des composés 1°, 2°, 3°, 5° et 7° avait déjà été effectuée par Chaix [406]. Les résultats publiés par cet auteur coïncident sensiblement avec ceux qui ont été obtenus au cours des présentes recherches, sauf toutefois en ce qui concerne l'absorption des corps 3° et 5° dans la région comprise entre 1.100 et 1.200×10^{-12} .

Il est très intéressant d'observer que :

1. Suivant le degré d'oxydation du soufre et du sélénium les spectres de tous les corps étudiés sont très différents comme on peut le voir : sur la figure 1 qui contient les courbes d'absorption du bis(phényl) sulfure dans l'alcool (courbe 1) ; du bis(phényl) sulfoxyde dans l'alcool (courbe 2), dans l'éther (courbe 3) ; et de la bis(phényl) sulfone dans l'éther (courbe 4). Sur la figure 2 où se trouvent tracées les courbes du bis(phényl) séléniure dans l'alcool (courbe 1) ; du bis(phényl) sélénoxyde dans l'éther (courbe 2), dans l'eau (courbe 3) ; et de la bis(phényl) sélénone dans l'alcool absolu (courbe 4). Enfin sur la figure 3 où sont données les courbes des bis-*p*-acétylamino-phényl)-sulfure (courbe 1) et -séléniure (courbe 2) dans l'alcool ; ainsi que celles du bis(*p*-acétylamino-phényl) séléno-dihydroxyde, cristallisé avec $1/2 CH_3COOH$ (courbe 3) et avec $1 H_2O$ (courbe 4) également en solution dans l'alcool.

L'absorption se déplace vers le visible à mesure que le degré d'oxydation diminue (fig. 1, 2 et 3).

II. Si dans la série des dérivés du soufre on remplace cet élément par du sélénium, l'allure générale du spectre de la substance étudiée ne change pas de façon notable. L'influence exercée sur l'absorption des dérivés diarylés du soufre et du sélénium par la présence de ces deux éléments est sensiblement la même (comparer les courbes des dérivés du soufre (fig. 1) à celles des combinaisons correspondantes du sélénium (fig. 2)).

Il s'ensuit que l'analyse spectrale doit permettre, non seulement de déterminer, pour une même série, la structure des combinaisons qui se différencient par le degré d'oxydation du soufre et du sélénium, mais encore d'établir la formule d'un dérivé du sélénium, par exemple, si l'on connaît l'absorption du composé qui en dérive par remplacement du sélénium par du soufre. C'est ainsi que nous avons pu identifier le bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure au cours de la préparation du séléno-dihydroxyde correspondant (p. 63). En effet, nous avons tout d'abord pris cette substance pour le bis(*p*-acétylaminophényl) sélénoxyde (Calc., N p. 100, 7,71 ; Tr., 7,69 et 7,66), mais la grande ressemblance qui existait entre son spectre (fig. 3, courbe 2) et celui du bis(*p*-acétylaminophényl) sulfure (fig. 3, courbe 1), attira notre attention et nous nous sommes alors aperçu que c'était en réalité du bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure cristallisé avec 1 molécule d'eau (Calc., N p. 100, 7,67).

L'introduction en para d'un groupe méthoxy dans le bis(phényl) séléniure provoque l'effet normal d'une telle substitution : il se produit un déplacement de l'absorption vers les grandes longueurs d'onde et une augmentation de l'intensité d'absorption sans que la forme des bandes subisse de changement appréciable (voir les courbes 1, fig. 2, et 3, fig. 4).

Enfin on peut encore observer que l'absorption de la bis(phényl) sélénone ne varie pas de façon importante quand on change de solvant (voir fig. 4, courbes 1 et 2), alors qu'on observe des différences notables quand on passe de la solution aqueuse à la solution éthérée du bis(phényl) sélénoxyde (fig. 2) et de la solution alcoolique à la solution éthérée du bis(phényl) sulfoxyde (fig. 1).

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE ET PARASITAIRE

Dans le but de les soumettre à une expérimentation bactériologique systématique, tous les produits préparés dans ce travail ont d'abord été classés d'après leur activité antistreptococcique, ceux qui se sont montrés posséder cette activité à un degré assez élevé ont alors été expérimentés vis-à-vis d'autres infections pyogènes telles que celles provoquées par le pneumocoque et par le pneumobacille de Friedländer.

On a ensuite étudié l'action bactériostatique de ces corps dans les milieux artificiels de culture.

Enfin les dérivés du sélénium ont été expérimentés dans le traitement de la lèpre murine (bacille de Stefansky).

La recherche des propriétés antiparasitaires a été effectuée avec certaines sulfones, quelques dérivés du sélénium et particulièrement avec les acides aryl-séléniniques dans l'infection expérimentale de la souris provoquée par le *Trypanosomæ Brucei*.

I. — Activité antistreptococcique, antipneumococcique et action bactériostatique.

Ces recherches ont été pratiquées en prenant comme test la péritonite bactérienne de la souris ; en effet, les travaux sur les sulfamides ont montré la facilité et la sensibilité de ce procédé. On utilise, en général, la technique suivante :

Le médicament à essayer, dont la toxicité a été déterminée,

est administré à la souris par la voie buccale au moyen d'une sonde métallique un quart d'heure avant l'inoculation microbienne. Dans les streptococcies l'administration du produit à essayer est répétée le lendemain. Pour les pneumococcies et dans les infections à bacille de Friedländer, la cure est prolongée pendant trois jours. Dans chaque expérience on réserve un lot d'animaux que l'on infecte par le même procédé mais que l'on traite par une quantité fixe de *p*-aminophénylsulfamide, insuffisante par elle-même pour assurer la guérison de tous les animaux. Ceci permet de comparer toujours les résultats obtenus avec le corps à essayer aux résultats donnés par le *p*-aminophénylsulfamide et de négliger les variantes biologiques expérimentales inhérentes aux essais de cet ordre.

Le choix des souches est particulièrement important. Nous savons, en effet, d'après les recherches de Nitti et Bovet, que seuls les streptocoques très virulents sont sensibles à l'action de la chimiothérapie et que des constatations du même ordre sont valables pour un certain nombre de germes pyogènes.

Nous avons donc utilisé exclusivement des souches très virulentes :

Pour le streptocoque, une culture de dix-huit heures en bouillon ascite au 1/3 que l'on dilue dans du liquide de Tyrode.

Pour le pneumocoque, une culture en bouillon sérum au 1/10.

Le pneumobacille de Friedländer était d'abord repiqué en gélose puis ensemencé en milieu fortement peptoné, phosphaté et sucré. Pour ce dernier germe l'inoculation a été pratiquée avec des cultures très jeunes, de six heures environ.

A. — ÉTUDE DES SULFONES.

(Amino-4 phényl) (pyridyl-2) sulfone (1884 F).

Ce produit est toxique à la dose de 1 g. par kilogramme ; il est toléré à la dose de 0,5 g. (voie buccale).

La recherche du pouvoir bactériostatique a été pratiquée soit en milieu peptoné sur du streptocoque hémolytique et du pneumocoque, soit en milieu synthétique sur *Escherichia coli* et *Proteus vulgaris*. Dans ces derniers essais il a été pos-

Protocole d'expérience avec le streptocoque hémolytique.

Souche Dig. 7 S.H. 10.000 doses mortelles injectées par voie intrapéritonéale.
Traitement répété le jour de l'inoculation et le lendemain.

	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	5 ^e JOUR	6 ^e JOUR	7 ^e JOUR	8 ^e JOUR	9 ^e JOUR
Témoins non traités.	+							
	+							
	+							
	+							
<i>p</i> -aminophénylsulfamide (1162 F) 0,0025 g. <i>per os</i> .	V	V	+					
	V	V	+					
	V	V	+					
	V	V	V	+	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
{amino-4 phényl) (pyridyl-2) sulfone (1884 F) 0,0025 g. <i>per os</i> .	V	+						
	V	+						
	V	V						
	V	V	+	V	+	V	V	
	V	V	V	V	V	V	V	+
V, survie; +, mort.								

sible de rechercher en même temps l'action bactériostatique du corps et sa sensibilité aux antisulfamides de la peptone et à l'acide *p*-aminobenzoïque.

L' (amino-4 phényl) (pyridyl-2) sulfone manifeste une action bactériostatique dont l'intensité est voisine de celle du *p*-aminophénylsulfamide. L'action bactériostatique de ces deux substances est neutralisée par les peptones et par l'acide *p*-aminobenzoïque. Ceci permet de déduire que le mode d'action du 1884 F est comparable à celui du *p*-aminophénylsulfamide puisque cette action est neutralisée par les mêmes antagonistes.

(Acétylamino-4 phényl) (pyridyl-2) sulfone (1885 F).

Cette sulfone, dérivée de la précédente par acétylation de la fonction aminée, est également toxique pour la souris à la

dose de 1 g. par kilogramme. Son action protectrice dans les infections streptococciques expérimentales lui est légèrement inférieure.

(Amino-4 phényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone (1895 F).

Toxicité. — A la dose de 0,020 g., administrée par la voie buccale chez une souris de 20 g. on constate déjà, après une heure environ, une très légère agitation chez l'animal. A la dose de 0,050 g. on observe des phénomènes d'agitation extrêmement marqués, un spasme du muscle des pattes postérieures. Ces troubles s'amendent en général en vingt-quatre heures dès que le produit est éliminé. A la dose de 0,100 g., les troubles deviennent très intenses et une partie des souris succombent.

Protocole d'expérience avec le streptocoque hémolytique.

Souche Dig. 7 S.H. 10.000 doses mortelles injectées par voie intrapéritonéale.
Traitement répété le jour de l'inoculation et le lendemain.

	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	5 ^e JOUR	6 ^e JOUR	7 ^e JOUR	8 ^e JOUR	9 ^e JOUR
Témoins non traités.	++ ++ ++ ++							
p-aminophénylsulfamide (1162 F) 0,0025 g. <i>per os</i> .	V V V V V	V V V V V	+ + V V V	+ + V V V	V V V V V	+ + + + +		
(amino-4 phényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone (1895 F) 0,0025 g. <i>per os</i> .	V V V V V	V V V V V	V V V V V	+ + + V V	+ + + V V	+ + + + +	V V V V V	V

Nous voyons ainsi que, à dose égale, l'activité antistreptococcique de cette sulfone est légèrement supérieure à celle du 1162 F.

Le 1895 F est doué d'autre part d'une activité antipneumococcique extrêmement marquée. Nous comparerons les résultats, non pas avec ceux donnés par le 1162 F, mais avec ceux de la *p*-aminophénylsulfamido-pyridine (Dagenan) très active dans ces infections.

Protocole d'expérience avec le pneumocoque.

Pneumocoque Til du groupe I. 10.000 doses mortelles
injectées par voie péritonéale un quart d'heure avant le traitement.

	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	5 ^e JOUR	6 ^e JOUR	7 ^e JOUR	8 ^e JOUR	9 ^e JOUR
Témoins non traités.	+ V V V V	+ + + +						
<i>p</i> -aminophényl-sulfamido-pyridine (Dagenan) 0,010 g. <i>per os</i> . 3 jours.	V V V V V	V V V V V	+ + V V V	+ V V V V	+ V V V V	V V V V V	V V V V V	V V V V V
(amino-4 phényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone (1895 F) 0,010 g. <i>per os</i> . 3 jours.	V V V V V	V V V V V	+ V V V V	+ V V V V	V V V V V	+ V V V V	V V V V V	V V V V V

Les infections provoquées par le pneumobacille de Friedländer sont particulièrement résistantes à la thérapeutique sulfamidée. Sur cette infection provoquée par un germe hautement virulent on a essayé l'action protectrice de la (*p*-amino-phényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone : elle est indéniable.

La (*p*-aminophényl) (amino-5 pyridyl-2) sulfone est douée, *in vitro*, d'un pouvoir bactériostatique comparable à celui du *p*-aminophénylsulfamide vis-à-vis de certains germes tels que *E. coli* et *Proteus vulgaris*. Cette sulfone est légèrement moins sensible que le *p*-aminophénylsulfamide à l'action neutralisante de l'acide *p*-aminobenzoïque. Sa sensibilité au pouvoir neutralisant des peptones reste toutefois du même ordre.

On peut donc affirmer que l'action bactériostatique de la

(*p*-aminophényl) (amino-3 pyridyl-2) sulfone est due au même mécanisme que celle du *p*-aminophénylsulfamide et de la (*p*-aminophényl) (pyridyl-2) sulfone (1884 F).

Protocole d'expérience avec le pneumobacille de Friedländer.

Pneumobacille de Friedländer Caroli.

10 000 doses mortelles inoculées par voie intrapéritonéale.

	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	5 ^e JOUR	6 ^e JOUR	7 ^e JOUR	8 ^e JOUR	9 ^e JOUR
Témoins non traités.	+							
	+							
	+							
	+							
	+							
<i>p</i> -aminophényl-sulfamide (1162 F)	V	+						
0,010 g. <i>per os</i> . 3 jours.	V	+						
	V	V	+					
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
(amino-4 phényl) (amino-3 pyridyl-2)	V	+	+					
sulfone (1895 F)	V	V	V	+				
0,010 g. <i>per os</i> . 3 jours.	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	+			

(Acétylamino-4 phényl) (acétylamino-5 pyridyl-2) sulfone (1896 F).

Malgré l'acétylation des deux fonctions aminées ce corps possède la même toxicité que le précédent. Son pouvoir antimicrobien très faible ne semble pas présenter un intérêt particulier.

(Acétylamino-4 phényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone (1894 F).

Toujours chez la souris ce produit se montre toxique à la dose de 1 g. par kilogramme lorsqu'il est administré par voie buccale.

Ce dérivé, nitré sur le noyau pyridinique, est doué d'une activité antistreptococcique marquée, ainsi qu'il ressort du protocole suivant :

Protocole d'expérience avec le streptocoque hémolytique.

Souche Dig. 7 S.H. 10.000 doses mortelles injectées par voie intrapéritonéale.
 Traitement répété le jour de l'inoculation et le lendemain.

	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	5 ^e JOUR	6 ^e JOUR	7 ^e JOUR	8 ^e JOUR	9 ^e JOUR
Témoins non traités.	+							
	+							
	+							
	+							
	+							
<i>p</i> -aminophényl-sulfamide (1462F) 0,0025 g. <i>per os</i> . 2 jours.	V	V	+					
	V	V	+					
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	V	+		
	V	V	V	V	V	+		
(acétylamino-4 phényl) (nitro-5 pyridyl-2) sulfone (1894F) 0,010 g. <i>per os</i> . 2 jours.	V	+						
	V	+						
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	V	V	V

(Amino-4 phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone (1941 F).

Toxicité. — Ce corps est extrêmement peu toxique pour la souris blanche ; la dose de 0,200 g. (correspondant à 10 g. par kilogramme) administrée par la voie buccale, ne provoque aucun trouble apparent.

L'adjonction d'une fonction sulfamidée sur le noyau pyridinique transforme complètement les propriétés thérapeutiques des sulfones mixtes : en effet, d'une part l' (amino-4 phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone est pratiquement inactive sur les streptococcies expérimentales de la souris ; d'autre part, si elle conserve, *in vitro*, des propriétés bactériostatiques très élevées vis-à-vis, non seulement du streptocoque mais également du *E. coli* et du *Proteus vulgaris*, le mécanisme de cette action est ici tout différent. Ce corps n'entre pas en compétition avec l'acide *p*-aminobenzoïque puisque son activité bactériostatique n'est nullement inhibée par la présence de cet acide, même dans le cas où des concentrations moléculaires égales des deux produits se trouvent en présence.

Cette constatation est une preuve supplémentaire des différences profondes qui existent dans les mécanismes d'action réciproques de la (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone et des sulfamides et sulfones précédemment étudiés. Un dernier fait renforce cette thèse : tandis que la (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone n'exerce, seule, aucune action visible *in vivo* sur les streptococcies de la souris, elle est cependant capable d'exalter les propriétés antistreptococciques du *p*-aminophénylsulfamide. Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Protocole d'expérience avec le streptocoque hémolytique.

Streptocoque hémolytique Dig. 7, injecté par voie intrapéritonéale.
10.000 doses mortelles.

	2° JOUR	3° JOUR	4° JOUR	5° JOUR	6° JOUR	7° JOUR	8° JOUR	9° JOUR
Témoins non traités.	+							
	+							
	+							
	+							
<i>p</i> -aminophénylsulfamide (1162F) 0,005 g. <i>per os</i> . 2 jours.	V	V	+					
	V	V	+					
	V	V	V					
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	V	V	V	V
(amino-4 phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone (1941F) 0,005 g. <i>per os</i> . 2 jours.	+							
	+							
	+							
	+							
Association du 1162F, 0,0025 g.; 1941F, 0,0025 g. <i>per os</i> . 2 jours.	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

Nous voyons ainsi que l'association de la (*p*-aminophényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone et du *p*-aminophénylsulfamide à la dose de 0,0025 g. chacun, donne des résultats supérieurs

à ceux que l'on obtient avec 0,005 g. de *p*-aminophénylsulfamide. Or nous savons que pour ce dernier l'activité antimicrobienne est proportionnelle aux doses données ; cette synergie ne peut donc être expliquée que par la potentialisation d'action provoquée par un médicament, par lui-même inactif, mais pouvant toucher une fonction microbienne autre que celle atteinte par le *p*-aminophénylsulfamide.

(Acétylamino-4 phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone
(1940 F).

Ce dérivé est toxique pour la souris à la même dose que la (amino-4 phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone. Ses propriétés antibactériennes lui sont absolument comparables.

(Nitro-4 phényl) (sulfamido-5 pyridyl-2) sulfone (2093 F).

Toxicité. — Ce corps est toléré chez la souris blanche de 20 g. à la dose de 0,100 g. par la voie buccale.

Cette sulfone se montre très active dans la péritonite streptococcique de la souris, mais néanmoins elle est légèrement inférieure au *p*-aminophényl sulfamide.

In vitro son action bactériostatique est inhibée par l'acide *p*-aminobenzoïque.

(Acétylamino-4 phényl) (cyano-3' nitro-6' phényl) sulfone
(1909 F).

(Amino-4 phényl) (carboxy-3' nitro-6' phényl) sulfone
(1908 F).

(Amino-4 phényl) (isopropyl-4 benzyl) sulfone (1972 F).

(Acétylamino-4 phényl) (isopropyl-4 benzyl) sulfone (1980 F).

Ces quatre dérivés se sont montrés inactifs dans la septicémie expérimentale de la souris.

B. — ETUDE DES DÉRIVÉS DU SÉLÉNIUM.

Il résulte de nos essais que les dérivés organiques du sélénium ne sont pas mieux tolérés que les dérivés inorganiques essayés par différents auteurs et, de plus, que leur action dans les infections expérimentales provoquées par des germes pyogènes est minime ou nulle.

II — Expérimentation des dérivés organiques du sélénium dans le traitement de la lèpre.

MM. P. Berny et A. Chabaud ont publié dans le *Bulletin de la Société exotique* [107] les premiers résultats obtenus dans le traitement de la lèpre expérimentale du rat provoquée par le bacille de Stefansky au moyen des dérivés organiques du sélénium que j'ai mis à leur disposition.

Quelques-uns d'entre eux, tels le bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure, le bis(phényl) séléniure, retardent l'évolution lépreuse, surtout lorsqu'ils sont administrés au début de la maladie. D'autres sont inactifs, comme le bis(*o*-aminophényl) séléniure, les bis(*o*- et *p*-acétylaminophényl) diséléniures, et enfin certains : le bis(phényl) sélénoxyde et le bis(*o*-aminophényl) diséléniure, par exemple, activent l'évolution de la maladie.

III. — Propriétés antiparasitaires.

Les essais ont été effectués sur le Nagana expérimental de la souris provoqué par le *Trypanosomæ Brucei*. Aucun produit n'a manifesté d'action à la dose maximum tolérée. F. Lehmann déjà [108] avait indiqué que ni les sélérites, ni les sélémates, ne tuaient *in vitro* les trypanosomes, même aux concentrations respectives de 1/500 et de 1/100.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

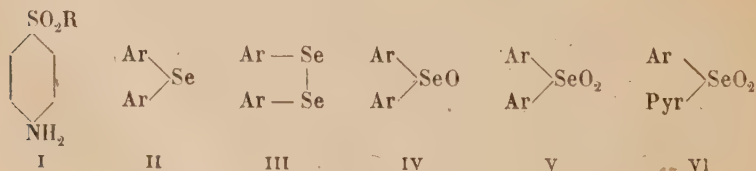
L'ensemble des recherches qui viennent d'être exposées peuvent être ainsi résumées :

On sait que les composés, tels que le *p*-aminophényl sulfamide, les bis(*p*-aminophényl)-sulfure, -disulfure, -sulfoxyde, -sulfone, qui contiennent dans leur molécule le groupe :



sont doués de propriétés antibactériennes quelquefois remarquables.

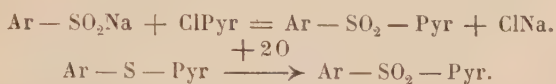
Afin d'étudier les propriétés thérapeutiques, d'une part de combinaisons possédant ce même radical, et, d'autre part, de substances dans lesquelles le groupe $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ est lié à un atome de sélénium, j'ai effectué la synthèse et étudié les propriétés d'un certain nombre de sulfones mixtes du type I et de dérivés organiques du sélénium des types II à VI :



Dans ces formules, R représente soit un noyau pyridinique, soit un groupe phényle, ou encore un radical benzyle ; Ar un reste benzénique et Pyr un noyau pyridinique, tous les noyaux étant diversement substitués.

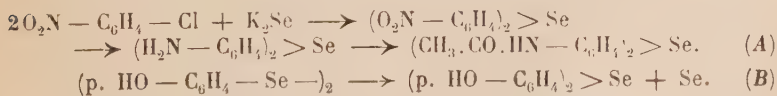
Partie chimique.

Les sulfones mixtes aromatiques pyridiniques — dont aucun type n'avait encore été décrit — ont été préparées, ainsi que les sulfones aromatiques ou aromatiques aralcoylées, en faisant réagir les sels de sodium des acides nitro- ou acétylamino-phényl sulfiniques sur des dérivés halogénés dont l'atome d'halogène est labile. L'une d'entre elles a été préparée en outre par oxydation des sulfures correspondants :



La fonction aminée a été introduite soit par réduction de la fonction nitrée, soit par désacétylation de la fonction acétylaminée. Alors que les sulfones mixtes, aminées ou non sur le noyau pyridinique, sont généralement stables, les (*p*-acétylamino phényl) (nitro-3 ou sulfamido-3 pyridyl-2) sulfones se coupent très facilement lorsqu'on en porte à l'ébullition une suspension dans l'acide chlorhydrique, même très dilué. La désacétylation de ces dérivés thio-organiques est, par suite, une opération très délicate qui nécessite des conditions bien déterminées.

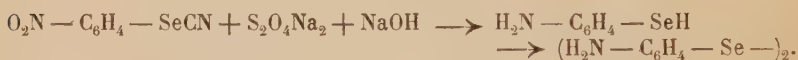
Les séléniures aromatiques symétriques portant une fonction nitrée en ortho ou en para ont été obtenus par action de l'*o*- ou du *p*-chloronitrobenzène sur le séléniure de potassium (*A*) ; le bis(*p*-oxyphényl) séléniure en décomposant le diséléniure, par ébullition d'une solution dans l'acide acétique (*B*) ; et les autres séléniures par des procédés généralement décrits (en partant des carbures diversement substitués et de l'oxychlorure de sélénium). Les fonctions nitrées ont été ensuite réduites et acétylées :



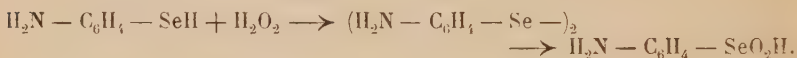
D'après mes recherches et une mise au point des travaux effectués par divers auteurs sur les sélénoxydes,

il apparaît que certains de ces corps existent sous la forme anhydre : $(\text{Ar})_2 > \text{SeO}$ et d'autres sous la forme hydratée : $(\text{Ar})_2 > \text{Se} < (\text{OH})_2$. Ce sont des substances oxydantes possédant des propriétés basiques. La forme sous laquelle se présentent ces produits ne dépend pas de la méthode de préparation mais de la nature des radicaux Ar.

La préparation des bis(aminophényl) disélénures a été effectuée très simplement, et avec de bons rendements, en réduisant les sélénocyanates de nitrophényle au moyen de l'hydrosulfite de sodium. Le sélénophénol qui se forme s'oxyde spontanément au cours des manipulations :



Ayant observé que si l'on ajoute de l'eau oxygénée pour faciliter cette oxydation le disélénure formé est coupé avec formation d'acide séléninique, j'ai mis à profit cette oxydation pour établir une méthode de synthèse de l'acide *p*-acétylaminophényl séléninique :



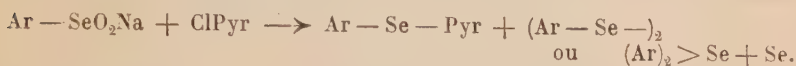
Dans certaines conditions la synthèse du bis(*p*-acétylaminophényl) disélénure peut donner naissance à du bis(*p*-acétylaminophényl) trisélniure.

L'acide *p*-nitrophénylséléninique a été préparé avec 70 p. 100 de rendement en traitant le sélénocyanate de *p*-nitrophényle par de l'acide nitrique à 20 p. 100 à ébullition.

Les bis(*p*-nitro ou *p*-acétylaminophényl) sélénones n'ont pu être obtenues par oxydation des sélénures correspondants, quel que soit le procédé employé. En rapprochant ces résultats d'autres déjà décrits dans la littérature, on peut conclure que certains dérivés séléniés sont à leur stade maximum d'oxydation lorsqu'ils sont sous la forme de sélénoxyde ou de sélénodihydroxyde.

L'action des sels de sodium de l'acide *p*-nitro ou *p*-acétylaminophényl séléninique sur la chloro-2 nitro- ou sulfamido-5 pyridine, dans des conditions semblables à celles qui, avec les acides sulfiniques, conduisent aux sulfones, ne donne pas de

sélénones. Il ne se forme presque exclusivement que les produits de réduction : diséleniures aromatiques symétriques ou mixtes aromatiques hétéro-cycliques :



J'ai examiné les différentes hypothèses que l'on peut envisager pour expliquer ces résultats, car les stades intermédiaires des réactions ne peuvent être saisis.

Enfin, au cours de la préparation de certaines matières premières, j'ai eu l'occasion de comparer quelques méthodes de synthèse, de préciser les conditions d'obtention de quelques dérivés de la pyridine et de décrire des sulfures mixtes aromatiques pyridiniques.

L'analyse spectrale des dérivés organiques du soufre et du sélénium permet, non seulement de déterminer, pour une même série, la structure des combinaisons qui se différencient par le degré d'oxydation du métalloïde, mais encore d'établir la formule de l'un de ces dérivés, si l'on connaît l'absorption du composé qui en dérive par remplacement de l'un de ces métalloïdes par l'autre.

Partie bactériologique.

Les sulfones mixtes aromatiques pyridiniques, et notamment la (*p*-aminophényl) (amino-3 pyridyl-2) sulfone (1893 F) sont douées de propriétés antibactériennes remarquables dans les infections expérimentales provoquées par des germes pyogènes tels que le streptocoque, le pneumocoque, le pneumobacille de Friedländer. Les essais *in vitro* montrent que le mode d'action de ces corps est comparable à celui du sulfamide.

Les sulfones mixtes aromatiques pyridiniques portant une fonction sulfamidée n'ont pas une action antibactérienne élevée. En les associant aux sulfamides, ces corps exercent une action synergique et permettent d'obtenir expérimentalement des résultats thérapeutiques très favorables dans les péritonites streptococciques de la souris. Ceci est vraisemblable.

blement dû, comme l'indiquent les essais *in vitro*, à des modalités différentes d'action qui existent entre ces corps.

Les sulfones di-aromatiques non symétriques, les aryl-aralcoyl sulfones et les dérivés du sélénium sont inactifs dans la septicémie expérimentale de la souris.

Certains dérivés du sélénium (bis(*p*-acétylaminophényl) séléniure, bis(phényl) séléniure) retardent l'évolution lépreuse (bacille de Stefansky) lorsqu'ils sont administrés au début de la maladie ; d'autres (bis(*o*-aminophényl) séléniure, bis(*o*- et *p*-acétylaminophényl) diséléniures) sont inactifs. Enfin quelques-uns de ces dérivés (bis(phényl) sélénoxyde et bis(*o*-aminophényl) diséléniure) activent le développement de cette maladie.

Ni les sulfones, ni les acides arylséléniniques, ni les dérivés organiques du sélénium ne possèdent de propriétés antiparasitaires vis-à-vis du nagana expérimental de la souris provoqué par le *Trypanosomæ Brucei*.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

Propriétés physiologiques des barbituriques.

VU ET APPROUVÉ A PARIS, LE 8 NOVEMBRE 1943 :

Le Doyen de la Faculté des Sciences de Paris,

P. MONTEL

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. DOMAGK. *D. m. Woch.*, 1935, **61**, 250.
- [2] J. et M^{me} J. TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 756.
- [3] G. A. BUTTLE, D. STEPHENSON, S. SMITH, P. DEWING et G. E. FOSTER. *Lancet*, 1937, **232**, 1331.
- [4] E. FOURNEAU, M. et M^{me} J. TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, **204**, 1763.
- [5] E. FOURNEAU, M. et M^{me} J. TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 393.
- [6] A. DAMIENS. *Traité de Chimie minérale de P. Pascal* (Masson et C^{ie}, édit.), 1932, **2**, 333.
- [7] A. et E. WASSERMANN. *DRP* 261.556 (*Frdl.*, **11**, 1126).
- [8] A. COENEN et W. SCHULEMANN. *D. m. Woch.*, 1915, **41**, 1213.
- [9] E. FISCHER et F. HEINEMANN. *Bayer et C^{ie}, Elberfeld, *DRP* 261.412; A. P. 1.074.425 ; E. P. 3042 ; F. P. 455.148 (*Frdl.*, **11**, 1126).*
- [10] M. BATTEGAY et J. VECHOT. *Bull. Soc. Chim. France*, 1925 (4), **37**, 1271.
- [11] SCHERING-KAHLBAUM. *DRP* 488.931 (*Frdl.*, **16**, 2551).
- [12] M. S. KHARASCH. *A. P.* 1.858.958 (C., 1933, **I**, 459).
- [13] S. KEIMATSU, K. YOKOTA et S. KONDO. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1931, **51**, 89-93 (C., 1932, **I**, 51).
- [14] A. L. MOXON, H. D. ANDERSON et E. P. PAINTER. *J. Pharmacol. exp. Therapeut.*, 1938, **63**, 357.
- [15] S. KONDO. *Japan J. med. Sci.*, Ser. IV, 1935, **9**, 29 (C., 1938, **I**, 4075).
- [16] C. K. BANKS et C. S. HAMILTON. *Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 1859.
- [17] R. OTTO. *Ber.*, 1880, **13**, 1272.
- [18] R. OTTO et A. RÖSSING. *Ber.*, 1885, **18**, 2493.
- [19] R. OTTO. *Ber.*, 1891, **24**, 1832.
- [20] E. BAUMANN. *Ber.*, 1891, **24**, 2272.
- [21] R. OTTO et A. RÖSSING. *Ber.*, 1892, **25**, 230.
- [22] E. BAUMANN et G. WALTER. *Ber.*, 1893, **26**, 1124.
- [23] R. OTTO. *Ber.*, 1893, **26**, 308.
- [24] R. OTTO et G. ZUSCHLAG. *Ber.*, 1893, **26**, 430.
- [25] R. O. ROBLIN, J. H. WILLIAMS et G. W. ANDERSON. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 1930.

- [26] F. NITTI et J. MATTI. *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 401.
[27] *Synthèses Organiques*, 10.
[28] C. PAULY et R. OTTO. *Ber.*, 1877, **10**, 2181.
[29] C. PAULY et R. OTTO. *Ber.*, 1876, **9**, 1640 ; 1878, **11**, 2070.
[30] *Synthèses Organiques*, 468 (note 4).
[31] F. M. HAMER et M. I. KELLY. *J. Chem. Soc.*, 1931, **137**, 777.
[32] R. G. FARGHER et R. FURNESS. *J. Chem. Soc.*, 1915, **107**, 688.
[33] O. FISCHER et M. CHUR. *J. f. prakt. Chemie*, 1916, **93**, 369.
[34] A. E. TSCHITSCHIBABIN et coll. *J. Russ. Phys. Chem. Ges.*, 1914, **46**, 1216, 1236 ; DRP 374.291 (C., 1915, **I**, 1064, 1066).
[35] A. E. TSCHITSCHIBABIN et coll. *J. Russ. Phys. Chem. Ges.*, 1915, **47**, 1286 (C., 1916, **II**, 15).
[36] A. E. TSCHITSCHIBABIN et coll. *J. Russ. Phys. Chem. Ges.*, 1918, **50**, 473 (C., 1923, **III**, 1020).
[37] A. E. TSCHITSCHIBABIN et coll. *Ber.*, 1925, **58**, 1712.
[38] A. E. TSCHITSCHIBABIN et coll. *Ber.*, 1927, **60**, 2433.
[39] H. MAIER-BODE et J. ALTPETER. *Das Pyridine und seine Derivate in Wissenschaft und Technik* (Halle, W. Knapp (1934)), 115.
[40] E. SHERING. DRP 362.446 (Frld., **14**, 530).
[41] A. E. TSCHITSCHIBABIN. DRP 374.291 (Frld., **14**, 527).
[42] Deutsche Gold et Silber SCHEIDEANSTALT. V. Rössler, Oe. P. 112.127 (C., 1929, **II**, 488).
[43] *Synthèses Organiques*, 420.
[44] A. E. TSCHITSCHIBABIN. *Bull. Soc. Chim. France*, 1939 (5), **6**, 736.
[45] A. BINZ et C. RATH. *Ann.*, 1931, **487**, 105.
[46] C. NAEGELI, W. KÜNDIG et H. BRANDENBURGER. *Helv. Chim. Acta*, 1938, **21**, 1746.
[47] O. HINSBERG. *Ber.*, 1905, **38**, 1130.
[48] O. HINSBERG. *Ber.*, 1906, **39**, 2427.
[49] Th. ZINCKE et P. JÖRG. *Ber.*, 1909, **42**, 3362.
[50] Th. ZINCKE et S. LENHARDT. *Ann.*, 1913, **400**, 2.
[51] *Synthèses Organiques*, 296.
[52] A. EKBOM. *Ber.*, 1902, **35**, 651.
[53] E. FOURNEAU, M. et M^{me} J. TRÉFOUËL et A. WANCOLLE. *Bull. Soc. Chim. France*, 1930 (4), **47**, 738.
[54] H. A. MAYES et E. E. TURNER. *J. Chem. Soc.*, 1928, **131**, 691.
[55] L. BERT. *Bull. Soc. Chim. France*, 1925 (4), **37**, 1266.
[56] M. T. BOGERT et A. STULL. *Am. chem. Soc.*, 1927, **49**, 2011.
[57] J. MATTI. *Bull. Soc. Chim. France*, 1940 (5), **7**, 617.
[58] H. M. LEICESTER et F. W. BERGSTROM. *Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 3587.
[59] R. LESSER et R. WEISS. *Ber.*, 1914, **47**, 2510.
[60] P. PASCAL. *Bull. Soc. Chim. France*, 1912 (4), **41**, 1032.
[61] J. W. BACKER et W. G. MOFFITT. *J. Chem. Soc.*, 1930, **136**, 1722.
[62] E. et P. THEOBALD. Brev. fr. (1936), 794.192 ; DRP (1936), 631.100, 631.570 à 631.572, 632.073, 633.344 (C., 1936, **II**, 1578) ; DRP 633.344 (C., 1936, **II**, 2945).
[63] C. K. BANKS et C. S. HAMILTON. *Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 2306.
[64] H. BAUER. *Ber.*, 1913, **46**, 92.
[65] S. KEIMATSU et K. YOKOTA. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1932, **52**, 19 (C., 1932, **I**, 2460).

- [66] F. N. ALQUIST et R. E. NELSON. *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 4033.
- [67] G. T. MORGAN et F. H. BURSTALL. *J. Chem. Soc.*, 1928, **131**, 3260.
- [68] J. J. BLANKSMA. *Rec. Trav. Chim. P-B*, 1901, **20**, 120.
- [69] O. BEHAGHEL et W. MÜLLER. *Ber.*, 1935, **68**, 1540.
- [70] E. GODCHAUX. *Ber.*, 1891, **24**, 765.
- [71] F. KUNCKELL. *Ber.*, 1895, **28**, 609.
- [72] A. MICHAELIS et F. KUNCKELL. *Ber.*, 1892, **30**, 2823.
- [73] R. E. NELSON et R. N. JONES. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, **52**, 1588.
- [74] R. E. NELSON, R. A. SCHROEDER et W. R. BUNTING. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 801.
- [75] D. G. FOSTER. *Rec. Trav. Chim. P-B*, 1935, **54**, 447.
- [76] D. G. FOSTER. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 822.
- [77] O. BEHAGHEL et H. SEIBERT. *Ber.*, 1932, **65**, 812.
- [78] O. BEHAGHEL et H. SEIBERT. *Ber.*, 1933, **66**, 708.
- [79] R. E. NELSON, R. A. SCHROEDER et N. R. BUNTING. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 801. — R. E. NELSON, E. F. DEGERING et J. A. BILDERBACK. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 1239.
- [80] F. KRAFFT et R. E. LYONS. *Ber.*, 1896, **29**, 424.
- [81] R. E. LYONS et W. E. BRADT. *Ber.*, 1927, **60**, 60.
- [82] F. KRAFFT et W. VORSTER. *Ber.*, 1893, **26**, 2819.
- [83] V. LENHER. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1920, **42**, 2498.
- [84] M. TAKAMATSU. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1928, **48**, 91 (C., 1928, **II**, 649).
- [85] W. R. GAYTHWAITE, J. KENYON et H. PHILLIPS. *J. Chem. Soc.*, 1928, **131**, 2280, 2287, 2293.
- [86] B. A. ARBUSOW. *J. f. prakt. Chem.*, 1931, **131**, 357.
- [87] D. G. FOSTER et S. F. BROWN. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 1182.
- [88] J. LÖEVENICH, H. FREMDLING et M. FÖHR. *Ber.*, 1929, **62**, 2856.
- [89] F. KRAFFT et R. E. LYONS. *Ber.*, 1894, **27**, 1761.
- [90] O. BEHAGHEL et M. ROLLMANN. *J. f. Prakt. Chem.*, 1929, **123**, 336.
- [91] C. HASAN et R. F. HUNTER. *J. Chem. Soc.*, 1935, 1762.
- [92] S. KEIMATSU, K. YOKOTA et J. SATODA. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1932, **52**, 64 (C., 1932, **II**, 1777).
- [93] F. L. PYMAN. *J. Chem. Soc.*, 1919, **115**, 166.
- [94] S. KEIMATSU et I. SATODA. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1935, **55**, 19 (C., 1935, **II**, 3229).
- [95] S. KEIMATSU et K. YOKOTA. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1930, **50**, 79 (C., 1930, **II**, 2123).
- [96] A. VERLEY et F. BÖSLING. *Ber.*, 1901, **34**, 3354.
- [97] W. MUTHMANN et E. SCHROEDER. *Ber.*, 1900, **33**, 1765.
- [98] F. CHALLENGER et A. T. PETERS. *J. Chem. Soc.*, 1928, **131**, 1364.
- [99] C. A. JOY. *Ann.*, 1853, **86**, 35.
- [100] F. WÖHLER et J. DEAN. *Ann.*, 1856, **97**, 1.
- [101] B. RATHKE. *Ann.*, 1869, **152**, 181.
- [102] H. J. BACKER et W. VAN DAM. *Rec. Trav. Chim. P-B*, 1930, **49**, 479.
- [103] F. CHALLENGER et D. I. JAMES. *J. Chem. Soc.*, 1936, 1609.
- [104] R. OTTO. *Ann.*, 1868, **145**, 317.
- [105] M. STOECKER et F. KRAFFT. *Ber.*, 1906, **39**, 2197.
- [106] M. CHAIX. *Bull. Soc. Chim. France*, 1933 (4), **53**, 700.
- [107] P. BERNY et A. CHABAUD. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1939, **32**, 316.
- [108] F. LEHMANN. *Biochem. Zft.*, 1923, **134**, 390.

